

HAEMARTHROSIS HAEMOPHILICA

Jörg Howe

1975

Aus der I. Med. Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

HAEMARTHROSIS HAEMOPHILICA

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jörg Howe

aus

München

1975



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.1975



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE	2
III. HÄUFIGKEIT, ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HÄMOPHILIE	4
a) Anzahl der Hämophilen	4
b) Vererbung - Konduktorinnen	4
c) Hämophilie A - Hämophilie B	5
d) Art des Gerinnungsdefekts bei Hämophilen	6
e) Physiologie der Blutgerinnung	7
f) Gerinnungsuntersuchungen	9
g) Schweregrade der Hämophilie	9
h) von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Angiohämophilie)	10
i) Hemmkörperhämophilie	11
IV. SYMPTOMATOLOGIE	14
a) Entwicklung der Blutungssymptomatik	14
b) Arthralgia haemophilica	21
c) Aura haemarthrotica	21
d) Fallbericht und Röntgenbilder	23
e) Eigene Erfahrungen des Verfassers und Röntgenbilder	31
V. ENTWICKLUNG DES HÄMOPHILEN HÄMARTHROS	48
a) Klinik, Pathologie und Röntgenologie des Blutergelenks	48
b) Differential-Diagnose Hämarthros	60
c) Biochemie des Hämarthros	61

	Seite
VI. THERAPIE	65
a) Behandlung frischer Kniegelenksblutungen	65
b) Behandlung der Folgezustände	80
c) Synovektomie	86
d) Selbstbehandlung der Hämophilen	88
e) Milztransplantationen	90
f) Totalendoprothetik des Hüftgelenks	91
VII. PROPHYLAXE	94
VIII. PROGNOSE	97
IX. DISKUSSION	99
X. ZUSAMMENFASSUNG	103
XI. LITERATUR	105

I. EINLEITUNG

Als das führende Symptom der Hämophilie gilt heute das Blutergelenk. Vor allem ist hier das Kniegelenk zu nennen, an dem es durch die laufenden Blutungen zu Veränderungen der Gelenkkapsel und des Gelenkknorpels kommt und wodurch sich dann allmählich Bewegungseinschränkungen und Verkrüppelungen entwickeln, die bei der starken Beanspruchung des Kniegelenks für den Patienten eine Bedrohung des Rollstuhlseins heraufbeschwören. Dieses für den Bluter so gravierende Problem findet nun in der Therapie des Leidens immer mehr Beachtung.

Vor nicht allzu langer Zeit war das Hauptziel der Behandlung, den Patienten am Leben zu erhalten, eine möglichst schnelle Blutstillung zu erreichen und den Blutverlust zu ersetzen. Darum wurde auch in jener Zeit den Gelenkblutungen und den Veränderungen des Gelenks weniger Rechnung getragen, da dadurch kaum eine lebensbedrohliche Situation entstand und es sich um ein zwar schmerzhaftes, aber nicht zu änderndes Begleitsymptom handelte. Besonders bei Kindern, bei denen oft eine überraschend schnelle Wiederherstellung des Gelenks zu beobachten war und dadurch über die wahre Gefährlichkeit der Blutungen hinweggetäuscht wurde, ergriff man die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen zu spät oder gar nicht, so daß die Frühinvalidisierung meist nicht zu verhindern war.

Heute nun wird versucht durch die verschiedenartigsten therapeutischen Maßnahmen schon in der Kindheit den späteren Komplikationen entgegenzuwirken. Besonders im Hinblick auf die schulische Ausbildung und für den späteren Beruf kann man dadurch dem Bluter eine ganz andere Ausgangsposition schaffen und ihm mehr Möglichkeiten eröffnen.

II. GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE

Anhand von Beschreibungen im Talmud um 200 vor Christus (30), wonach Beschneidungen an Söhnen aus Familien mit bekannter Bluterneigung unterlassen werden sollten, ersieht man, daß die Hämophilie in ihren Grundzügen schon damals bekannt war.

Weitere vereinzelte Erwähnung findet diese Krankheit erst wieder in Berichten aus dem 16. Jahrhundert. Häufiger werden dann Beschreibungen ab dem 18. Jahrhundert.

Im Jahre 1803 nun wird zum ersten Mal von dem Amerikaner Otto genauer über eine Bluterfamilie berichtet, wobei dem Autor auch schon der rezessive Erbgang des Leidens auffiel (58).

Anfang des 19. Jahrhunderts taucht auch der Name Hämophilie zum ersten Male auf und zwar wird er 1828 in einer Dissertation von Hopff angewandt (27). Diesen Namen hatte Hopff von seinem Doktorvater Schönlein übernommen, der die Bluterkrankheit ursprünglich als Haemorrhaphilie bezeichnete und aus der dann Hämophilie wurde. Mit der Entdeckung, daß der Defekt der Hämophilie in einer Blutgerinnungsstörung liegt, brachte Sahli 1905 die Forschung über diese Krankheit ein großes Stück weiter (65).

Durch die Untersuchungen von Patek und Stetson (59) bekam man dann Klarheit darüber, daß die Krankheit an den Faktor VIII des Blutgerinnungssystems gebunden ist.

Weiterhin wurde durch die Ergebnisse von Pavlovsky (61) deutlich, daß die Hämophilie keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern daß man verschiedene Typen unterscheiden kann. Pavlovsky stellte fest, indem er einem Bluter das Blut eines anderen Hämophilen infundierte, daß dadurch eine kurzfristige Besserung des Krankheitsbildes zu erreichen war, also genau wie es mit dem Blut eines Gesunden gelingt. Unabhängig voneinander gelang es 1952 Biggs (2) und Aggeler (1) festzustellen, daß die Hämophilie kein einheitliches Krankheitsbild darstellt, sondern daß zwei Formen unterschied-

den werden können.

Die Beziehung zwischen der Hämophilie und den Gelenksaffektionen wurde erst in letzter Zeit erkannt. Vorher nahm man oft an, daß es sich um Rheumatismus, Gicht oder um Tuberkulose handle.

Die Anstrengungen der letzten Jahre waren darauf gerichtet, hochkonzentrierte Faktor VIII- und Faktor IX-Präparate aus dem Blutplasma zu gewinnen, die in geringer Menge schon solche Konzentrationen enthalten, wie sie sonst nur in vielen Litern Frischblut anzutreffen sind. Diese Bestrebungen führten Mitte der fünfziger Jahre zur Herstellung der "Cohnfraktion" und der "Fraktion I-O". Zum gleichen Zeitpunkt gelang es auch, das von Marx inaugurierte Herstellungsverfahren eines hochkonzentrierten Faktor IX-Präparates für die Therapie der Hämophilie B nutzbar zu machen (46).

Heutzutage stehen zur Behandlung der Hämophilie A außer den genannten Fraktionen das 1964 nach dem Verfahren der Kältefällung entwickelte "Kyropräzipitat" sowie die sehr konzentrierten Antihämphilen-Globuline-Präparate "Methode II und IV" zur Verfügung (46).

III. HÄUFIGKEIT, ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HÄMOPHILIE

a) Anzahl der Hämophilen

In der Gruppe der angeborenen Koagulopathien steht die Hämophilie in der Bundesrepublik Deutschland an erster Stelle. Man rechnet in der BRD mit einer Zahl von etwa sechstausend Hämophilen (12), so daß ein Bluter auf zehntausend Geburten kommen würde. Gefolgt wird sie in der Häufigkeit durch die hämophilieähnlichen Fälle aus der Gruppe der von Willebrand-Jürgens-Syndrome (Angiohämophilien).

Wie man festgestellt hat, bleibt die Zahl der Bluter, auch über lange Zeiträume gesehen, weitgehend konstant. Man nimmt deshalb inzwischen an, daß der Zahl der Bluter, die frühzeitig sterben, vor allem wegen der noch vor kurzer Zeit geringen Lebenserwartung und der dadurch bedingten geringen Nachkommenschaft, eine etwa gleichgroße Anzahl an Neumutationen gegenübersteht. Landbeck (38) beziffert die sogenannten "sporadischen Hämophilen" in Hamburg und Umgebung auf 30 bis 45%. Auch in Statistiken anderer Länder schwankt die Mutationsrate um diese Prozentzahlen. Diese durch Spontanmutationen entstandene Hämophilie wird dann grundsätzlich in der klassischen Weise weitervererbt.

b) Vererbung - Konduktorinnen

Dabei geht der Erbgang so vor sich, daß der Bluter selbst sowohl wie die Frauen der Familie, die Konduktorinnen, die Krankheit weitergeben. Dabei ist zu beachten, daß Kinder aus der Ehe einer Konduktorin mit einem gesunden Mann jeweils zu 50% Bluter oder Konduktorinnen sind, wobei die Zahl sich auf eine große Kinderzahl bezieht. Die Möglichkeit ist ohne weiteres auch vorhanden, daß aus einer solchen Ehe nur ein Kind, z.B. ein Sohn, hervorgeht, der völlig gesund ist. Die zweite Variante wäre, daß ein Bluter eine gesunde Frau ehelicht. Die Söhne aus dieser Ehe wären vollkommen gesund, während die Mädchen alle Konduktorinnen sind. Bei dieser

Konstellation überspringt die Krankheit also auf jeden Fall eine Generation (40). Bei Vorliegen einer Hämophilie muß bei den Frauen dieser Familie grundsätzlich an die Möglichkeit der Vererbung gedacht werden; man rechnet dabei mit einer doppelten Anzahl von Konduktorinnen als von Blutern (52).

Ein schwieriges Problem ist aber auch heute noch die rechtzeitige Erkennung der Konduktorinneneigenschaft. Man beschreitet dabei den Weg, daß man das Gerinnungssystem gesicherter Überträgerinnen, also Mütter von Blutern, nach Defekten durchforscht. Schlössmann (67) hatte nämlich schon 1930 gewisse abnorme Blutungsneigungen von einigen Überträgerinnen beschrieben, die aber keinesfalls so stark ausgeprägt waren wie bei Blutern, sondern sich in einer vermehrten Tendenz zu blauen Flecken, stärkeren Periodenblutungen und Nachblutungen bei Entbindungen zeigten. Da die Hämophilie grundsätzlich als rezessives Leiden angesehen wurde, mußten die Konduktorinnen eigentlich blutungsfrei sein. Nun hat man inzwischen festgestellt, daß ein großer Teil der Konduktorinnen eine Minderaktivität des Antihämophilen Globulins aufweisen (21). Da aber nicht bei jeder Konduktorin eine Abweichung von der Norm nachweisbar ist, hat diese Feststellung der Aktivität auch nur beschränkte Aussagekraft. Man muß auch weiterhin daraus schließen, daß die Hämophilie keine reine rezessive Krankheit ist.

c) Hämophilie A - Hämophilie B

Die Bluterkrankheit als solches unterteilt man, da durch Pavlovsky (61) festgestellt wurde, daß kein einheitlicher Defekt zugrunde liegt, in eine Hämophilie A und B. Dabei ist der Typ A durch einen Mangel an Antihämophilen Globulin A = Faktor VIII gekennzeichnet und der Typ B durch einen solchen an Antihämophilen Globulin B = Faktor IX. Allerdings überwiegt die Hämophilie A. Sie wird etwa siebenmal häufiger angetroffen als die Hämophilie B (12). Gemeinsam ist

beiden Formen der Erbgang und die Blutungslokalisierung, nicht aber der weitere Verlauf. Man beobachtet z.B. bei der Hämophilie B eine geringere Anzahl und weniger starke Blutungen. Diese sind vor allem noch durch die längere Halbwertszeit des Antihämophilen Globulins B von durchschnittlich zwölf Stunden, bei Antihämophilen Globulin A nur vier bis acht Stunden, einer Substitutionstherapie besser zugänglich und nehmen damit einen leichteren Verlauf (40). Die angegebenen Halbwertszeiten beziehen sich sowohl auf das im Körper gebildete Antihämophile Globulin als auch auf das durch Substitution hinzugeführte, wobei im gesunden Organismus dem Abbau von Antihämophilen Globulin ein ständiger Erneuerungsprozeß gegenübersteht und somit der Blutspiegel immer erhalten bleibt.

d) Art des Gerinnungsdefektes bei Hämophilen

Die Frage, welcher Art der Defekt bei der Hämophilie ist, läßt sich auch heute noch nicht klar definieren, vor allem deshalb, da man noch keinen Einblick in die chemische Zusammensetzung des Antihämophilen Globulins hat und jegliche quantitative Bestimmung des Faktors heutzutage noch durch den Vergleich der Gerinnungsaktivitäten im Plasma erfolgt (77). Die einzig klar feststellbare Tatsache bei der Hämophilie A ist die Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität. Es existieren daher heute 3 verschiedene Theorien und zwar nach Winckelmann (77):

- a) Die Mangeltheorie, d.h., daß Faktor VIII tatsächlich vermindert produziert wird.
- b) Die Inhibitortheorie, d.h., daß dem normal gebildeten Antihämophilen Globulin ein im Überschuß gebildeter Hemmstoff gegenübersteht.
- c) Die Fehlbildungstheorie, d.h., daß bei der Hämophilie Faktor VIII als ein abnorm gebildetes Protein vorliegt, das eine dem Faktor entsprechende Aktivität nicht mehr aufweist.

Entsprechend den Versuchen von Patek und Taylor (60) wonach schon kleine Mengen von Normalplasma die verlängerte Gerinnungszeit von Hämophilieplasma normalisieren, wird heute noch von den meisten Forschern ein echter Mangel an Faktor VIII als Ursache für die Hämophilie angenommen.

Für die Inhibitortheorie wurden im Laufe der Zeit eine Reihe von Befunden erhoben, die in einem Artikel von Hecht (25) zusammengefaßt dargestellt werden. Zur Stützung dieser Theorie werden unter anderem angeführt:

- a) Durch Verdünnen kann die verlängerte Gerinnungszeit des Hämophilie-A-Plasmas normalen Werten relativ angeglichen werden. Es wird angenommen, daß der Inhibitor durch das Verdünnen ausgeschaltet wird und dann die Aktivatoren zur Wirkung kommen.
- b) Es muß mehr Antihämphiles Globulin zugeführt werden als rechnerisch notwendig wäre, um den Faktor VIII-Spiegel um einen gewissen Prozentsatz anzuheben.

Für die neuere Theorie der Fehlsynthese sprechen Ergebnisse von Piper und Schreier (62), wonach im Hämophilienplasma ein immunologisch nachweisbares Protein existiert, das in seiner Antigenstruktur weitgehend mit dem Faktor VIII identisch ist und auch in der gleichen Konzentration vorlag wie Faktor VIII im Normalplasma.

e) Physiologie der Blutgerinnung

Die zwei angeführten Antihämphilen Globuline haben bei der Blutstillung zusammen mit anderen Faktoren die wichtige Aufgabe, einen Gefäßdefekt endgültig abzudichten. Diesen an sich verwickelten Vorgang, da er das Ineingreifen vieler Faktoren bedingt, kann man vereinfacht so darstellen (39):

Nach Verletzung eines Gefäßes bildet sich an dieser Stelle ein primärer Wundverschluß unter Verbrauch der Gewebethrom-

bokinase. Die Zeit, die bis dahin vergeht, nennt man die Blutungszeit. Sie ist bei Hämophilien normal, da in diese Phase das Antihämophile Globulin noch nicht eingreift.

Als nächstes muß das Fibrin gebildet werden, das den endgültigen Wundverschluß bewirkt. Dieses Fibrin liegt allerdings nicht gleich in seiner gebrauchsfertigen Form vor, sondern ist im Blut in einer Vorstufe, dem Fibrinogen, vorhanden. Die Umwandlung vom Fibrinogen zum Fibrin bewirkt ein Katalysator des Blutplasmas, das Thrombin. Dieses wiederum muß aus Prothrombin gebildet werden, wozu als weiterer Katalysator die Blutthrombokinese benötigt wird. An der Bildung dieser Thrombokinese sind neben vielen anderen Faktoren auch die Antihämophilen Globuline A + B beteiligt.

Dadurch kommt es infolge des mangelhaften Wirkens von Antihämophilen Globulin A oder B zu einem vermindertem oder verzögerten Entstehen sämtlicher aufgezählten Faktoren, also auch des Fibrins. Somit ist das Schwerwiegende bei der Hämophilie nicht das Spontanbluten nach Verletzungen, da Gewebethrombokinese in normaler Menge vorhanden ist, sondern das Nachbluten.

Einen weiteren Grund für das oft massive Nachbluten, das bei größeren Verletzungen zu lebensbedrohenden Situationen führen kann, sieht man in einem anschließenden Vorgang der Blutstillung, der Fibrinolyse.

Nach den schon geschilderten zwei Phasen des Blutgerinnungsablaufes kommt es nun zu einem Zusammenziehen des Fibrinthrombocytenpfropfen, der Retraktion. Dieser Vorgang führt normalerweise zur endgültigen Hämostase und anschließender Abheilung der Wunde. Wiederum kommt die Retraktion nur vollständig zustande, wenn genügend Fibrin vorhanden ist. Das ist aber, wie schon beschrieben, bei der Hämophilie nicht der Fall.

Bei der einsetzenden Fibrinolyse wird das gebildete Fibrin durch einen weiteren Faktor des Blutplasmas, das Plasmin, zersetzt. Im gesunden Organismus wird dabei nur das über-

schüssige Fibrin zerstört, während der durch Retraktion feste Wundverschluß nicht angegriffen wird. Bei Hämophilien hingegen wird bei der Fibrinolyse nicht nur das überschüssig gebildete Fibrin betroffen, sondern auch der durch unvollständige Retraktion schlaaffe Wundpfropf. Dadurch besteht noch eine weitere Möglichkeit zu Nachblutungen.

f) Gerinnungsuntersuchungen

Die Diagnose einer Hämophilie stützt sich hauptsächlich auf die Ergebnisse der Blutuntersuchungen in speziellen Laboratorien. Es seien hier tabellarisch die Untersuchungsergebnisse wiedergegeben, die eine Identifikation dieser Krankheit erlauben (15, 35):

- 1) normale Blutungszeit
- 2) verlängerte Gerinnungszeit
- 3) normale Thromboplastinzeit (Quickwert)
- 4) normale Thrombocytenzahl
- 5) verlängerte Recalcifikationszeit
- 6) pathologischer Prothrombinverbrauchstest
und zwar ist der Verbrauch reduziert, also
der Gehalt an Prothrombin im Serum erhöht
- 7) verlängerte partielle Thromboplastinzeit
- 8) pathologischer Thromboplastinbildungstest
- 9) Einzelfaktorbestimmung mit Mangelsubstraten

Die zwei zuletzt angeführten Untersuchungsmöglichkeiten können zur Differenzierung der Hämophilieformen herangezogen werden.

g) Schweregrade der Hämophilie

Anhand der verlängerten Gerinnungszeit kann eine Beziehung zum jeweiligen Restgehalt an Antihämophilen Globulin und damit zum Schweregrad der Hämophilie hergestellt werden, da die Krankheit nicht durch einen einheitlichen Mangel an Faktor VIII beziehungsweise IX gekennzeichnet ist.

Man findet bei der schweren Hämophilie einen Restgehalt von

0 - 1%, bei der mittelschweren von 2 - 5% und bei der leichten von 5 - 35%. Als Vergleich dazu haben gesunde Menschen einen Faktor VIII beziehungsweise IX-Gehalt von über 60%. Diese Schweregrade sind genetisch determiniert und bleiben innerhalb einer Bluterfamilie immer gleich (38). Es zeigte sich auch, daß innerhalb der Schweregradeinteilung die Anzahl der schweren Hämophilien am größten ist (77).

Außerdem beeinflußt der Grad des Faktor VIII oder IX-Mangels sehr stark das Ausmaß der Krankheit. Man erkannte, daß schon bei einem minimalen Anstieg der Restmenge von Anti-hämophilen Globulin A oder B die Hämophilie einen leichteren Verlauf nimmt. Allerdings ist dadurch bei der leichten Form die Blutungssymptomatik nicht mehr so ausgeprägt, wodurch Schwierigkeiten in der Erkennung der Krankheit auftreten können (38). Bei diesen Patienten kann eine normale oder nur leicht verlängerte Gerinnungszeit festgestellt werden. Es kommt auch selten zu spontanen Blutungen. Für diese Bluter besteht aber die große Gefahr, daß erst auf Grund unstillbarer, schwerer Blutungen bei Unfällen oder Operationen ihre Blutungsneigung entdeckt wird und entsprechende Hilfe dann womöglich zu spät kommt (72).

Innerhalb der beiden Hämophilieformen A und B bestehen Unterschiede in der Ausprägung des Krankheitsbildes. Die Hämophilie B verläuft insgesamt milder. Ihr schwerster Grad entspricht etwa der mittelschweren Form der Hämophilie A (40).

h) von Willebrand-Jürgens-Syndrom

In diesem Rahmen soll die hämophilieähnliche Blutkrankheit vom Typ Willebrand-Jürgens (Angiohämophilien) nicht unerwähnt bleiben. Sie ist neben der Hämophilie wohl die weitverbreitetste erbliche hämorrhagische Diathese. Sie wird allerdings anders als bei der Hämophilie dominant vererbt, wobei auch innerhalb einer Familie die Ausprägung der Erkrankung verschieden stark sein kann.

Bei diesem Syndrom handelt es sich auch um eine Störung der Hämostase, die im Vollbild allerdings nicht nur eine plas-

matische Gerinnungsstörung aufweist, sondern auch noch Störungen der Thrombocyten und der Gefäße beziehungsweise des Gefäßnervensystems (50).

Der häufigste Einzeltyp dieses Krankheitsbildes ist die Angiohämophilie A. Charakterisiert ist sie durch verlängerte Blutungszeit, Faktor VIII-Minderaktivität und Störungen der Thrombocytenfunktion. Vor allem durch die verlängerte Blutungszeit ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung zur Hämophilie möglich.

Bei 44% der Patienten treten bis zum Alter von 10 Jahren die Blutungen erstmalig auf. Meist handelt es sich dabei um auffällig starkes Nasenbluten (50). Ähnlich wie bei der Hämophilie, wird auch bei dieser Erkrankung eine Abschwächung der Blutungstendenz ab dem 25. Lebensjahr beobachtet.

Klinisch überwiegen Haut-, Schleimhaut- und Verletzungsblutungen, bei Frauen vor allem verstärkte Periodenblutungen. Gelenkblutungen wie bei der Hämophilie trifft man seltener an, dafür aber häufiger Operationsnachblutungen.

Will man eine Beziehung zwischen den Schweregraden des von Willebrand-Jürgens-Syndroms und der Hämophilie herstellen, so ist das schwerste Krankheitsbild ungefähr mit den milderen Hämophilieformen gleichzusetzen, wobei Intensitätsunterschiede der Blutungsneigung an den verschiedenen Orten vorliegen können (50).

Die Therapie des von Willebrand-Jürgens-Syndroms gleicht der Hämophilie. Je nachdem, ob ein Faktor VIII- oder IX-Mangel vorliegt, werden entsprechende Substitutionspräparate verabreicht. Zusätzlich dazu gibt man Fibrinolyseinhibitoren wie "Epsilon-Amino-Kapronsäure" und Thrombocytenfaktor-3-ähnliche Konzentrate wie "Tachostyptan" (66).

i) Hemmkörperhämophilie

Eine weitere Koagulopathie, auf die hier eingegangen werden soll, ist die Hemmkörper-Hämophilie. Nach Deutsch (10) kann man zwei Krankheitsgruppen unterscheiden, bei denen Hemmkör-

per auftreten können:

- 1) ohne nachweisbare Ursache, meist bei Autoimmunkrankheiten wie Lupus erythematoses, Polyarthritidis rheumatica sowie auch bei Penicillinallergie.
- 2) bei schon bestehender Hämophilie, wobei die Antikörper durch eine Therapie mit Plasmafraktionen oder Bluttransfusionen entstehen.

Die entstandenen Hemmkörper wirken sich dann so aus, daß sie einen der Faktoren der Vorphase, meist sind es Faktor VIII und Faktor IX, irreversibel blockieren.

Die Entstehung von Hemmkörpern, speziell bei schon bestehender Hämophilie, wurde inzwischen von mehreren Autoren berichtet (3, 10, 52). Wie sich zeigt, bilden sich im allgemeinen Hemmkörper fast nur bei Blutern mit schwerer Hämophilie, eventuell deshalb, weil diese Patienten gehäuft mit Plasmaderivaten behandelt werden und dadurch die Sensibilisierungsgefahr größer werden dürfte. Man konnte allerdings keine Beziehung zwischen der Entstehung von Hemmkörpern und der Anzahl und Menge der gegebenen Plasmaderivate feststellen (48).

Auch die spontane Blutungsneigung der Bluter mit Hemmkörper nimmt nicht zu.

Chemisch handelt es sich dabei fast nur um Gammaglobuline (57). Von der größten Zahl der Autoren wird heute auch angenommen, daß es sich um echte Antikörper handelt (48) und zwar, da man durch Versuche feststellte, daß

- a) die Hemmkörper sich durch das Antigen neutralisieren lassen
- b) daß nach Zufuhr des Antigens ein Anstieg der Hemmkörperaktivität feststellbar ist.

Wie schon das Vorhandensein des Hemmkörpers allein ein gravierendes Problem bei der Therapie der Hämophilie ist, so bringt der unter b) beschriebene Effekt ungeheure Schwierigkeiten mit sich, wenn es notwendig wird, eine länger dauernde

de Substitutionstherapie durchzuführen. Der Hemmkörpertiter steigt nämlich nach einem anfänglichem Absinken ungefähr nach einer Woche steil an. Dadurch wird die Therapie mit Plasmaderivaten fast unmöglich (48).

Es könnte versucht werden, mit höchsten Dosen von Faktor VIII noch einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Dieses Vorgehen scheint aber auch nicht ganz ungefährlich zu sein, da Bläker (3) von einem Fall berichtet, bei dem der Patient einen Schock mit Lungenödem bekam.

Eine andere Möglichkeit wäre, daß Präparate von Schwein oder Rind verwendet werden, die eine hohe Konzentration von Antihämophilen Globulin enthalten, die man aber auch nur ein einziges Mal benutzen kann, da sich gegen dieses Fremdeiweiß ebenfalls Antikörper bilden (48).

Versuche mit Cortisonsteroiden, um die Hemmkörperaktivität zu vermindern, ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse. Immunsuppressiva scheinen sich dagegen eher zu eignen (16, 48, 72).

Für die Therapie eines Hämophilen mit Hemmkörpern gilt dementsprechend, daß wirklich nur schwere Blutungen mit Plasmafraktionen behandelt werden sollten.

IV. SYMPTOMATOLOGIE

a) Entwicklung der Blutungssymptomatik

Im Folgenden soll nun vor allem die Hämophilie in Hinsicht auf durch sie hervorgerufene Veränderungen an den Gelenken betrachtet werden, die neben der Verblutungsgefahr das schlimmste Übel dieser Krankheit darstellen.

Die Gefahr des Verblutens besteht für den Hämophilen natürlich während seines ganzen Lebens, vor allem durch Unfälle mit dem Auto oder ähnlichem, wodurch große äußere und innere Verletzungen verursacht werden können. In solchen Fällen wäre eine schnell einsetzende Behandlung für eine gesicherte Hämostase das Wichtigste, was aber oft durch Fehlen eines geeigneten Behandlungszentrums oder durch zu langwierigen Transport nicht zu realisieren ist. Das Risiko von chirurgischen Eingriffen oder auch Verletzungen im Bereich der Mundhöhle, etwa Zahnextraktionen oder Verletzungen durch den Bohrer des Zahnarztes, sowie leichtere Schnittwunden und ähnliches lassen sich durch die heutige Substitutionstherapie gut unter Kontrolle halten. Darum haben sich auch die Ansichten über die schwerwiegenden Komplikationen der sogenannten Blutergelenke erheblich verändert, die früher noch bei Vorherrschen der akuten Verblutungsgefahr vernachlässigt wurden. Inzwischen wird nun dieser unangenehmsten Begleiterscheinung der Hämophilie, die schon im Kindes- und Jugendlichenalter zu schweren Gelenksveränderungen führt und sich schrittweise weiterentwickelt und damit den Bluter ein Krüppel- und Rollstuhldasein bescheren kann, in mannigfaltiger Hinsicht Rechnung getragen.

Die Hämophilie manifestiert sich aber nicht schon vom Säuglingsalter an sofort durch Gelenksblutungen. Es wird heute sogar angenommen, daß der Bluter mit einem ganz oder fast normalen Blutspiegel an Faktor VIII oder IX geboren wird (38, 40), der sicherlich im Mutterleib durch das mütterliche Blut aufrechterhalten wird. Erst nach der Geburt wird sich der Spiegel allmählich dem späteren pathologischen End-

wert nähern. Dadurch besäße das Kind beim Geburtsvorgang selbst noch einen relativen Schutz vor Blutungen.

Die typische Blutungssymptomatik entwickelt sich dann allmählich während der Kindheit, bis ungefähr in der Pubertät das Vollbild ausgebildet ist. An dieser allmählichen Entwicklung ist nicht ein sich langsam steigender Defekt im Blutgerinnungssystem schuld, wie schon erwähnt ist dieser gleich nach der Geburt ja vorhanden, sondern die sich ändernde körperliche Belastung des heranwachsenden Bluters durch Spielen, vor allem mit gesunden Kindern, denen er es gleichtun will, durch Schule und ähnliches mehr. Als weitere Ursache ist die stetig wachsende Zahl der Gelenkblutungen zu nennen, die nach mehrmaliger Vorschädigung gehäuft auftreten. In dieser Zeit kann auch eine bestimmte Beziehung zwischen dem jeweiligen Alter und den dabei typischen Blutungsarten festgestellt werden.

Nach einer Aufstellung von Landbeck (38, 40) findet man erst beim 6 bis 10 Monate alten Säugling mikrotraumatische Suffusionen und Hämatome der Haut, die durch die größere Beweglichkeit des Kleinkindes zustande kommen. Typisch sind hier große Hämatome an der Stirn und blaue Flecken an den Knien durch das Kriechen. Vor dieser Zeit werden durch die relative Bewegungsarmut des Neugeborenen nur selten Blutungen festgestellt.

Ab 2. - 6. Lebensjahr findet man vor allem Nasenbluten und Blutungen in der Mundhöhle, die meistens durch einen Biß verursacht sind, sowie tiefe und oft schmerzhafte Muskelhämatome der Extremitäten, des Stammes und auch des Mundbodens und der Zunge. Diese Muskelhämatome können teilweise gravierende Folgen durch Kompression von Nerven und Gefäßen mit nachfolgender Lähmung und Ischämie haben. Auch Blutungen des Mundbodens beziehungsweise der Zunge sind nicht ungefährlich, da sie zu einer Verkleinerung des Mundhöhlenraumes und auch zu einer Kompression beziehungsweise Verschuß der Luftwege führen können. Diese schweren Blutungen bringen oft eine erhebliche Anämie mit sich. Geschlucktes Blut aus Nase

und Mundhöhle kann in der Zeit, da man die Grundkrankheit eventuell noch nicht erkannt hat, durch die Teerstühle leicht zur Verwechslung mit Magenblutungen führen.

Im 5. bis 8. Lebensjahr kommt es oft zu Karies- und Zahnwechselblutungen. Zahndurchbruchsblutungen sind dagegen seltener. Deshalb gebührt auch einer sorgfältigen Zahnpflege und Sanierung die besondere Aufmerksamkeit der Eltern eines Bluters, da diese Blutungen ebenso wie andere Mundhöhlenblutungen oft schwer zu stillen sind.

Die ersten Hämaturien wurden von Landbeck (38, 40) ab dem 6. Lebensjahr beobachtet.

Die ersten Gelenkblutungen werden in den Zeitraum zwischen dem 3. und 8. Jahr eingereiht, wobei natürlich das Temperament des Jungen keine geringe Rolle spielt.

Dieses nun voll entwickelte Krankheitsbild mit den multiplen Blutungen klingt ab dem 30. Lebensjahr allmählich wieder ab, obwohl immer noch der gleiche Mangel an Faktor VIII beziehungsweise IX vorhanden ist (siehe dazu Abb. 1-3).

Die multiplen Gelenkblutungen stellen, wie schon erwähnt, die größte und häufigste Komplikation dar. Früher weniger beachtet, hat man heute ihre große Gefährlichkeit erkannt. So beschreibt Lechler (47), daß bei Kindern unter fünf Jahren selten Funktionsstörungen der Gelenke, dagegen aber bei Blutern über fünfzehn Jahren mit schwerer Hämophilie praktisch immer chronische und zum Teil irreparable Gelenkschäden vorliegen.

Die erste Gelenkblutung wird vor allem in den statisch beanspruchten Gelenken gefunden. So ist oftmals das Fußgelenk als erstes betroffen, meist durch Umknicken beim Laufen (41).

Wenig später, oder teilweise auch als erster Blutungsort folgen Ellbogen- und Kniegelenk. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann angenommen werden, daß die ersten Gelenkblutungen durch traumatische Einflüsse hervorgerufen werden (7). Dabei dürfte die stärkere körperliche Aktivität des heranwachsenden Bluters die auslösende Rolle spielen.

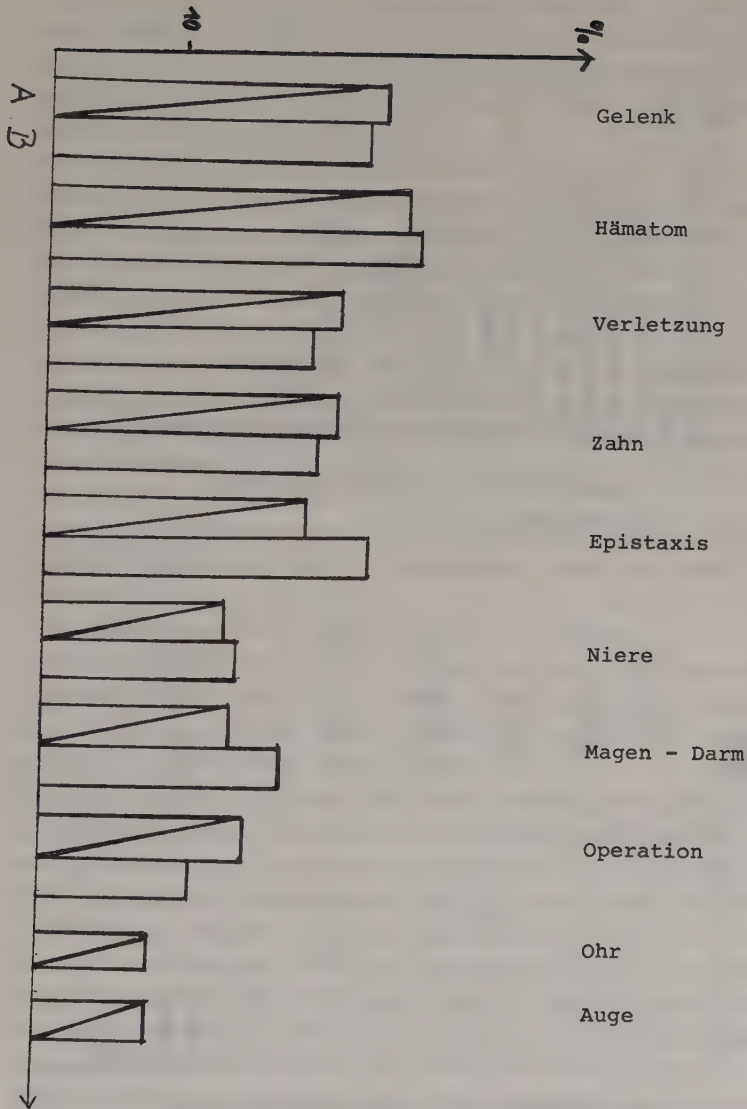


Abb. 1 Blutungslokalisierung bei Hämophilie A und B
(nach Löscher, 49)

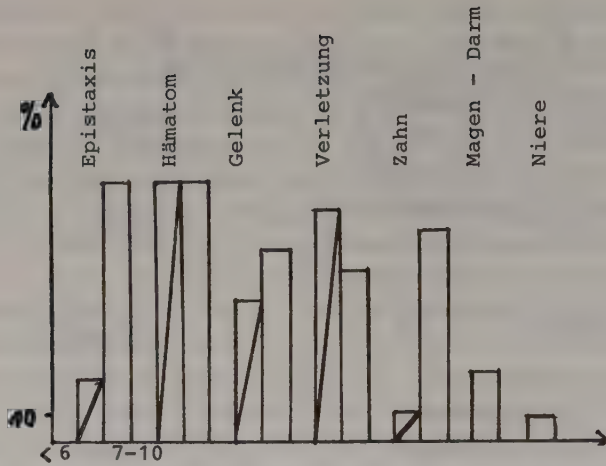


Abb. 2 Blutungslokalisation im Kindesalter
(nach Löscher, 49)

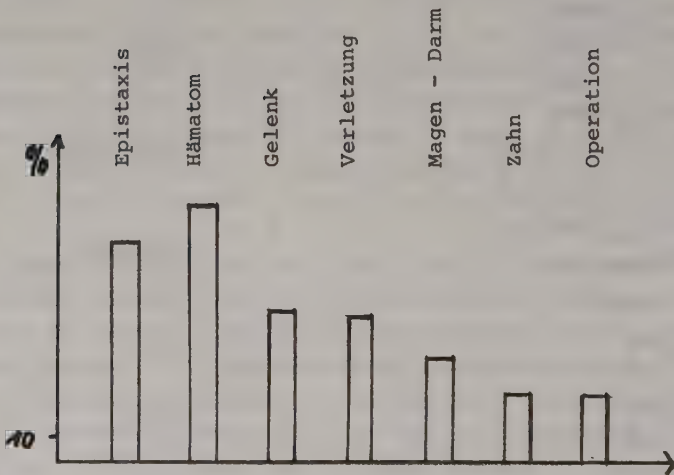


Abb. 3 Blutungslokalisation bei Jugendlichen
(nach Löscher, 49)

Nach diesen erstmalig aufgetretenen Blutungen in Fuß-, Knie- oder Ellbogengelenk, folgen wiederholte Ergüsse in dieses nun mal vorgeschädigte Gelenk; meist wird es auch bevorzugt befallen. Dieser Circulus vitiosus ist eines der Charakteristika der Hämophilie.

Die anfängliche monoartikuläre Form bleibt aber nicht bestehen, sondern die multiple Gelenksbeteiligung ist die Norm. So kann es vorkommen, daß nach einer Knie- oder Fußgelenksblutung durch das langsam beginnende Laufen am Stock eine Ellbogen- oder Schultergelenksblutung die Folge ist. Es ist auch keine Seltenheit, daß bei äußerst starken Blutungen in ein Gelenk gleichzeitig noch weitere Ergüsse in andere Gelenke vorkommen. Bei solchen schweren hämorrhagischen Schüben wird auch oft eine jahreszeitliche Beeinflussung festgestellt. Man findet sie vor allem in Frühjahrs- und Herbstmonaten (53).

Weiterhin kann man öfter feststellen, daß ein durch längere Zeit betroffenes Gelenk symptomfrei wird und dafür ein anderes befallen wird (7).

Interessant ist auch, daß sehr viele Blutungen in ein Gelenk vorkommen können, ehe es eine Beeinträchtigung seiner Funktion zeigt. Vor allem Kinder können, sobald die Schmerzen abgeklungen sind, sehr schnell die betroffenen noch angeschwollenen Gelenke wieder bewegen (7).

Bei der Hämophilie findet man eine gewisse Bevorzugung bestimmter Gelenke. Es ist hier vor allem das Kniegelenk, das durch die starke Belastung besonders betroffen ist und an dem sich durch die Häufigkeit der Blutungen sehr schnell gravierende Veränderungen einstellen können.

Es hat sich gezeigt, daß eine Beziehung zwischen der Gelenksbeteiligung und dem Schweregrad der Erkrankung besteht. Bei schwerer Hämophilie ist auch immer eine starke Gelenksbeteiligung vorhanden (51).

Das klinische Vollbild der Gelenksblutung bildet sich meist innerhalb von 24 Stunden heraus. Dabei ist bemerkenswert, daß viele Blutungen praktisch über Nacht entstehen. Der

Hämophile wacht oft erst durch den langsam einsetzenden Schmerz oder durch die plötzlich bestehende Bewegungseinschränkung auf. Diese zu so ungünstiger Zeit einsetzenden Blutungen werden von einem Hämophilen mit Recht gefürchtet, da man sie nicht im Anfangsstadium durch schnelle Substitution zum Stillstand bringen kann und es am darauffolgenden Morgen meist schon zu spät ist, da das Gelenk dann oft vollgeblutet ist. Man kann allerdings auch dann noch durch eine Substitution die Gefahr des langsamen Nachblutens unterbinden, sowie die Resorption des Ergusses fördern und die Schmerzen beseitigen.

Neben diesem langsameren Entstehen von Blutergüssen kann man auch spontane Gelenkblutungen beobachten, bei denen das Gelenk, vor allem beim Kniegelenk ist es gut zu sehen, wie ein "Ballon" aufgetrieben wird. Es entstehen dabei meist starke bis unerträgliche Schmerzen und die Haut über dem Gelenk ist stark empfindlich und gerötet. Es kann schließlich zu Temperaturerhöhungen bis 39 Grad kommen, die, wenn man eine Infektion mit Sicherheit ausschließen kann, als Resorptionsfieber angesehen wird (7).

Das Gelenk wird bei diesen akuten Zuständen meist in der entlastenden Mittelstellung gehalten und jegliche Veränderung der Lage und unnötige Bewegungen werden vermieden. Diese Mittelstellung wird allerdings nicht nur zur Entlastung eingenommen, sondern sie ist auch als eine Schmerzkontraktion der das Gelenk umgebenden Muskulatur aufzufassen. Diese Kontraktion kommt durch das Eindringen der Blutmassen in die Muskulatur zustande (42).

Aus eigenem Antrieb, vor allem um eine Schmerzlinderung herbeizuführen, sowohl wie natürlich aus therapeutischer Sicht wird das Knie absolut ruhiggestellt und zwar durch Hochlagerung des Beins. Mit Einsetzen der Resorptionsvorgänge lassen die Schmerzen meist schnell nach. Ohne die heutige Substitutionstherapie war das nach ungefähr 2 - 4 Tagen der Fall, während es bei der Therapie mit Plasmaderivaten meist nur bis zum Ende der ersten Infusion dauert. Bei der Behandlung

ohne Plasmafraktionen können die Resorptionszeiten stark schwanken. Marx (51) gibt eine Zeit zwischen 6 Tagen und 6 Wochen an, wobei die lange Resorptionszeit offensichtlich durch lange Nachblutungen verursacht wird. Natürlich ist sie auch abhängig von der Größe des Ergusses.

b) Arthralgia haemophilica

Eine interessante Frage ist noch, wodurch der von den Hämophilen angegebene starke Schmerz zustande kommt. Nach der derzeitigen Meinung kann man dabei eine physikalische oder eine chemische Ursache in Betracht ziehen. Zur chemischen Ursache der Arthralgia haemophilica wird angeführt, daß bei der in der Gelenkhöhle langsam vor sich gehende Gerinnung ein Schmerzstoff freigesetzt wird, eventuell ein aktivierter Koagulationsfaktor (XII a) oder ein Kinin (51).

Die Verfechter der physikalischen Ursache der Hämarthralgie (22, 26, 74) dagegen, sehen den auslösenden Faktor in dem Druck und der Spannung, welche durch das intraartikuläre Blut auf die schmerzempfindlichen Strukturen ausgeübt wird. Als Untermauerung dieser Theorie wird angeführt, daß der Gelenkschmerz im Verlauf einer Punktion sehr schnell nachläßt.

c) Aura haemarthrotica

Weiterhin wird von manchen Hämophilen berichtet, sie hätten ein Vorgefühl einer drohenden Blutung, eine Aura haemarthrotica (7, 51). Diese Aura macht sich insofern bemerkbar, als die entsprechende Extremität des Patienten besonders schwer wird und er sich seltsam erregt fühlt. Wie weit dabei allerdings, bei der speziellen Situation des Bluters, vor allem bei dauernden schweren hämorrhagischen Schüben, eine psychische Beeinflussung vorliegt, läßt sich schwer beurteilen. Interessant ist diese Aura allerdings für die Therapie, da nach Angaben der Patienten meist noch 10 - 20 Stunden vergehen, ehe die Blutung ausbricht. Man hätte deshalb genügend Zeit, eine entsprechende Substitutionstherapie einzuleiten.

Wie oft man bei einer solchen Therapie eventuell nutzlos Plasmafraktionen infundieren würde, läßt sich natürlich schwer beurteilen.

Verlaufsbericht eines Patienten mit einer Totalendoprothese bei Hämophilie A.

Patient K.L., 53 Jahre, Restgehalt an Faktor VIII: 0-1%

Mit 6 Jahren sei die Krankheit auf Grund einer nicht zu stillenden Kopfplatzwunde erkannt worden. Die beiden Kniegelenke waren die ersten Blutungsorte; es folgten Fußgelenk, Ellbogen. Die Schultergelenke waren seltener befallen, die Hüftgelenke nie.

Bis zum 25. Lebensjahr ungefähr seien noch Blutungen aufgetreten, dann hätte er hauptsächlich unter Gelenkschmerzen zu leiden gehabt.

Im Juni 1970 kam es bei dem Patienten infolge eines Unfalls zu einem Schenkelhalsbruch des rechten Oberschenkels. Der Oberschenkelhals war dabei nach innen abgelenkt, das Bein dadurch verkürzt. Der Bruch wurde anschließend durch Nagelung versorgt. Der Nagel mußte aber im November 1970 wieder gezogen werden, da es zu einer erneuten Abknickung des Schenkelhalses gekommen war. Auch eine anschließend durchgeführte Verplattung hatte keinen Erfolg.

Im März 1971 wurde dann eine Endoprothese eingesetzt. Die Krankenhausentlassung erfolgte nach vier Wochen. Zu der Zeit war dem Patienten kurzfristiges Stehen mit dem künstlichen Hüftgelenk möglich. Unter Verwendung von zwei Krücken probierte der Patient zu Hause etwas zu laufen. Nach ein paar Versuchen schon kam es zu einer starken Blutung im Bereich des künstlichen Gelenkes, worauf ein erneuter fünfwöchiger Krankenhausaufenthalt nötig wurde. Nach der Entlassung wurde anschließend eine prophylaktische Substitutionstherapie mit zwei Packungen Antihämo-philem Globulin (Methode 4) alle zwei Tage für sechs Wochen durchgeführt. Gleichzeitig wurden aktive Gehübungen mit zwei Krücken vorgenommen. Der Patient konnte dadurch seine Gehstrecke auf ungefähr 20 Meter steigern. Dann mußte er sich für zehn Minuten setzen und konnte anschließend wieder etwa 20 Meter gehen. Während dieser sechs

Wochen traten keine Blutungen in das künstliche Gelenk auf.

Von der Operation weg mußte der Patient ungefähr ein Jahr mit zwei Krücken laufen, danach genügte eine. Seit Anfang 1973 kann er auch zirka 10 - 20 Meter ohne Krücken laufen, dann treten allerdings Schmerzen auf, die ihn zum Pausieren zwingen. Die Bewegungen mit dem künstlichen Gelenk, wie Abduktion, Rotation, Heben und Senken, bereiten dem Patienten keinerlei Schmerzen und können in einem genügenden Umfang ausgeführt werden.

Blutungen in das operierte Gelenk traten nach Angaben des Patienten seit der Operation nicht mehr auf.



Abb. 4 rechtes Hüftgelenk 12. 6. 70 Pat. K.L.
Befund der Röntgenbilder s.S. 29

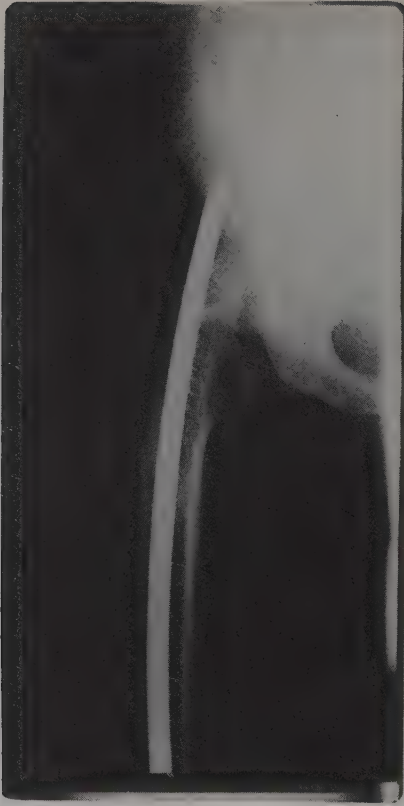


Abb. 5 rechtes Hüftgelenk 11. 8. 70 Pat. K. L.

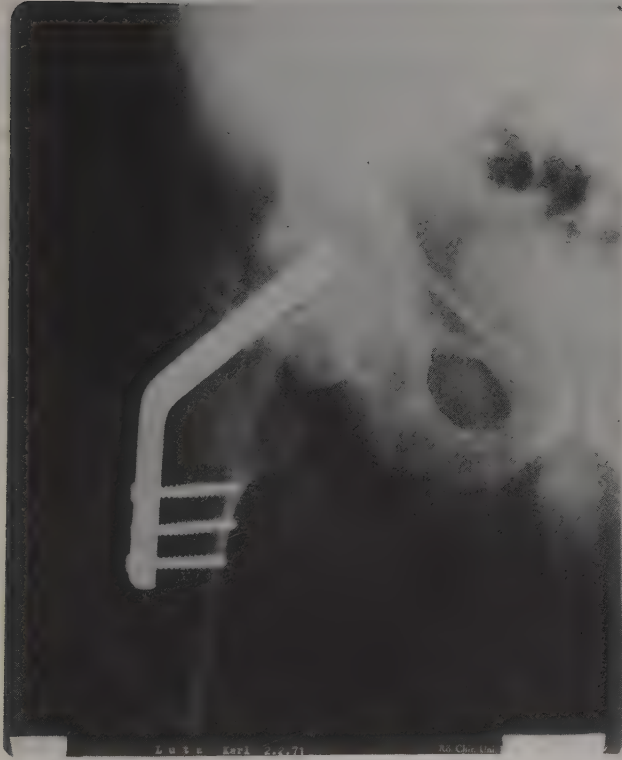


Abb. 6 rechtes Hüftgelenk 2. 2. 71 Pat. K. L.



Abb. 7 rechtes Hüftgelenk 22. 4. 71 Pat. K.L.

L u t z Karl geb. 11. 1. 20

Rechtes Hüftgelenk (Vorderbilder)

Eine Aufnahme vom 12.6.70 zeigt eine Reposition, zugleich Marknadelstift bei Zustand nach Schenkelhalsfraktur. Der Stift reicht bis zum Pfannendach. Die Kopfachse bildet mit der Femurachse einen Winkel von 134 Gr., d.h. nur knapp oberhalb des Normwertes. Der Gelenkspalt oberhalb der Mitte der Kopfcircumferenz beträgt 5 mm, d.h. im Normbereich. Nach lateral zu wird der Gelenkspalt zwar etwas schmaler, der Befund nicht als relevant zu werten.

Eine weitere Aufnahme vom 11.8.70 zeigt eine Winkelbildung von 114 Gr., d.h. 20 Gr. weniger als vorhin beschrieben. Der Metallstift überragt das Pfannendach um ca. 1,5 cm.

Der Gelenkspalt ist etwas schmaler, ca. um 1 mm. Eine spießförmige Formation jetzt oberhalb des kleinen Rollhügels. Die Struktur des Femurkopfes unregelmäßig, gröbere Strukturierung im proximalen Metaphysenbereich und fleckige Struktur im Schaftbereich soweit erfaßt. Dieses Muster betrifft sowohl die Corticalis, als auch die Spongiosa.

Die Aufnahme vom 2.2.71 zeigt einen Zustand mit Schenkelhalsbolzung mit Verschraubung am proximalen Femurmetaphyse. Die Struktur zwar etwas unregelmäßig, aber im Vergleich zu der Aufnahme vom 11.8.70 etwas homogenisiert. Unregelmäßige bis ausgelöschte Struktur zwischen dem Pfannendach und dem großen Rollhügel im Bereich des Femurkopfes. Die Corticalis ist wesentlich dünner als auf der Aufnahme vom August 70. Die spießförmige Formation oberhalb des kleinen Rollhügels nicht festzustellen. Die Kopfachse zur Schaftachse praktisch unverändert gegenüber August 70.

Eine weitere Aufnahme vom 22.4.71 zeigt den Zustand bei Endoprothese. Um den Stift des Femurs reichlich dichte Schattengebungen als Fremdkörperreaktion. Der große und der kleine Rollhügel sind erheblich atrophisch, die Corticalis außerordentlich dünn. Weitere Verschmälerung der Corticalis auch im proximalen

Schaftbereich. Fremdkörperbedingte Schattengebungen im Pfannenbereich, resp. darüber, bis in das kleine Beckenlumen reichend.

Schon atrophische Struktur, resp. Hypomineralisierung auch der übrigen erfaßten Teile des Beckenringes.

Die randständigen Partien oberhalb des Pfannendachdornes auf einer Strecke von einigen Zentimetern besonders stark strukturrarefiziert.

Eigenbericht des Verfassers mit mittelschwerer
Hämophilie A.

Im Alter von 3 Jahren bildete sich nach einem Sturz auf der Treppe ein sehr großes Hämatom an der Stirn. Da in meiner Familie die Hämophilie bekannt war, wurde daraufhin eine Verdachtsdiagnose gestellt, die sich dann im Alter von 5 Jahren durch eine exakte Gerinnungsuntersuchung bestätigen ließ.

Die ersten Gelenkblutungen traten im Alter von 5 Jahren auf. Bevorzugte Gelenke waren anfänglich Fuß- und Ellbogengelenke. Ungefähr mit 7 Jahren folgte das linke Kniegelenk, Jahre später erst das rechte. In der Pubertät begannen Blutungen in die Schultergelenke, Hand- und Fingergelenke. Mit 17 Jahren dann erstmals eine Blutung in das linke Hüftgelenk, das rechte ist bisher nicht befallen.

Die Blutungen in die Fußgelenke ließen typischerweise um das 10. Lebensjahr herum nach, dafür wurden dann die Kniegelenke vermehrt befallen.

Soweit erinnerlich, traten in der Kindheit die meisten Blutungen nicht spontan, sondern nach einem Stoß, einer Überanstrengung oder Ähnlichem auf. Den seltenen Fällen der angeblich "spontanen" Blutungen ging sicherlich doch eine äußerliche Einwirkung voraus, die einem nur nicht mehr bewußt war.

Das befallene Gelenk blutete meist sehr rasch voll, wobei schon früh erhebliche Schmerzen einsetzten. Es gab überhaupt bis zirka zum 16. Lebensjahr kaum Blutungen, die nicht von mehr oder minder starken Schmerzen begleitet waren, selbst, wenn das Gelenk nicht ganz vollgeblutet war. Es waren deshalb vor allem auch die Schmerzen, die man fürchtete und nicht so sehr die Immobilität durch den Erguß. Die normalen Analgetika, die ich in solchen Situationen in beträchtlichen Mengen zu mir nahm, hatten meist nur einen kurzfristigen Effekt und oft erreicht man noch nicht einmal eine Schmerzfreiheit.

Die Zeit bis zum Nachlassen der Schmerzen, also bis zum Beginn der Resorptionsvorgänge, war sehr unterschiedlich. Es dauerte mindestens drei Tage, ehe eine Besserung zu verspüren war. Bis zur vollständigen Resorption eines Gelenkergusses vergingen unterschiedliche Zeitabstände. Je nach Größe des Ergusses vergingen 2 - 5 Wochen bis zur vollständigen Reaktivierung.

Interessanterweise erlebte ich es in der Kindheit, wie auch später häufiger, daß ein befallenes Gelenk, auch der unteren Extremitäten, wieder funktionstüchtig war, obwohl makroskopisch noch ein Erguß feststellbar war. Oft hatte ich auch den Eindruck, daß z.B. die restliche Geschwulst eines Kniegelenksergusses sich durch die Bewegung schneller resorbierte.

Wiederum gab es auch Fälle, bei denen ich das entsprechende Gelenk wirklich zu früh bewegte und es dadurch zu einer Nachblutung kam. Nach solchen Rückschlägen wartete ich das nächste Mal dann meistens bis zur vollständigen Resorption des Ergusses. Trotzdem immer die Gefahr einer Nachblutung bestand, wurde ich nach längerer Liegezeit doch meist so ungeduldig, daß ich das Risiko in Kauf nahm und wieder zu laufen begann. Ob dadurch eventuell eine zusätzliche Schädigung des Gelenks zustande kam, läßt sich schwer beurteilen. Auf jeden Fall bildete sich durch den frühzeitigen Gebrauch des Gelenkes die Inaktivitätsatrophie sehr schnell zurück.

Schwere Blutungsschübe mit gleichzeitigem Befall mehrerer Gelenke kamen sehr selten vor. Sehr häufig dagegen waren früher und sind auch heute noch hintereinander auftretende Blutungen, wobei aber die zweite durch die erste Blutung hervorgerufen wurde, wie es z.B. bei einer Kniegelenksblutung durch das häufige Aufstützen während der Bettlägerigkeit zu einer Blutung im Ellbogen- oder Schultergelenk kam. Solche multiplen Blutergüsse brachten außer der zusätzlichen Immobilität auch noch Schwierigkeiten bei der Reaktivierung mit sich, da man ja Arme oder Schultern beim er-

neuten Einlaufen zur Abstützung auf Stöcke oder Krücken benötigte.

Die Liegezeiten zogen sich dadurch oft erheblich in die Länge.

Durch den Einsatz eines Rollstuhls versuchte ich etwa ab dem 18. Lebensjahr die lange Zeit der Bettruhe abzukürzen. Natürlich wurde durch den Gebrauch des Rollstuhls die Gefahr von Blutungen in die obere Extremität nicht vermindert, aber nach meinen Erfahrungen traten keinesfalls mehr Blutungen auf, als in der Zeit der absoluten Ruhigstellung. Außerdem wäre weiterhin als positiv zu erwähnen, daß der Rollstuhl eine ungemeine Erleichterung für den Patienten selber wie auch für den ihn Versorgenden bedeutet, da eine gewisse Beweglichkeit gewährleistet wird. Dies gab mir als Patienten das Gefühl des verhältnismäßig normalen Lebens, obgleich das psychologische Moment des Verkrüppeltendaseins in den Augen Gesunder von mir erst nach verhältnismäßig langer Zeit überwunden werden konnte.

Durch rücksichtsvollen Gebrauch der gesunden Gelenke konnte ich auch keine derartigen Inaktivitätsatrophien feststellen wie bei absoluter Bettlägerigkeit. Vor allem unter einer Substitutionsbehandlung ist die Benützung des Rollstuhls ungefährlich und es erfolgt, wie schon beobachtet, eine schnellere Resorption.

Nach meinen Erfahrungen ist es bei schweren Blutungen der Hüft- oder Kniegelenke am günstigsten, nach schneller Substitution zirka 2 Tage Bettruhe einzuhalten und dann den Rollstuhl zu benutzen. Bei leichteren Blutungsereignissen verzichte ich auf die Bettruhe und setze mich sofort in den Rollstuhl.

Ungefähr ab der Pubertät änderte sich langsam das Erscheinungsbild der Krankheit. Die Schmerzhaftigkeit der Ergüsse trat mehr und mehr in den Hintergrund, obwohl das Ausmaß der Blutungen anfänglich noch das Gleiche war. Die Blutungen bildeten sich in der Zeit auch meist langsamer heraus, oft über Nacht. Manchmal bemerkte man die Blutung auch erst durch die behinderte Bewegung, es sei denn, man hatte

eine ungünstige Bewegung gemacht oder sich stark gestoßen, worauf man sich dann selbst beobachtete, weil man eine Blutung befürchtete.

Durch die häufigen Gelenkblutungen induziert, traten mehr und mehr die Gelenkentzündungen in den Vordergrund und beherrschten das Krankheitsgeschehen. Heute habe ich den Eindruck, daß zuerst die Entzündung in einem Gelenk akut aufflammt und es dann anschließend zu einer Blutung kommt, wobei wohl die durch die Entzündung verursachte erhöhte Durchblutung des Gelenksinneren die auslösende Rolle spielen dürfte.

Früher war die Vorhersage einer Blutung nicht möglich, während heute durch die vorausgehende Entzündung oft ein ziemlich sicheres Vorgefühl besteht, meist allerdings erst kurz vorher, wenn die Entzündung entsprechend stark ist. Ausgehend von einer bei Bewegung schmerzhaften Stelle am Gelenk kommt es bei progredientem Verlauf zu einer Hyperthermie der Entzündungsgegend. Allgemein stellt sich eine gewisse Nervosität ein, verbunden mit oftmaligem, fast reflektorischem Betasten des Gelenks sowie häufiger Betrachtung der Gelenkskonturen, um auch schon die kleinste Schwellung feststellen zu können. Bei besonders starken Entzündungen kommt es auch manchmal zu einem Brennen und Tränen der Augen.

Nach diesen Symptomen ist mit größter Wahrscheinlichkeit der Beginn einer Blutung zu erwarten. Allerdings tritt diese meist frühestens nach einer Stunde auf und entsteht dann langsam, so daß eine rechtzeitige Therapie möglich ist. Hat die Blutung einen gewissen Grad erreicht, läßt der lokale Schmerz nach und auch die durch Übernervosität bedingten Symptome verschwinden.

Dieses Betasten eines Gelenks erfolgt nicht nur bei starken Entzündungen, sondern auch bei gering schmerzhaften entzündlichen Stellen, bei denen ich eigentlich nicht vermute, daß eine Blutung entsteht. Durch die häufige Erfahrung ist man aber dermaßen sensibel geworden, daß jegliche Abnormitäten beobachtet werden. Teilweise kann man sogar eine Übersensi-

bilität feststellen.

Insgesamt hat die Anzahl der Blutungen in den letzten 6 - 8 Jahren deutlich abgenommen. Vor allem nahmen die auftretenden Blutungen dank der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten nicht solche Ausmaße an, wie in der Kindheit. Trotzdem bestehen heute Kontrakturen und Bewegungseinschränkungen verschiedener Ausprägung an allen Gelenken, verbunden mit dem typischen arthrotischen Reiben und Knirschen sowie von außen sichtbaren Knochenumbauvorgängen.

Bemerkenswert ist, daß das Hüftgelenk als letztes befallenes Gelenk die meisten subjektiven Beschwerden bereitet und auch röntgenologisch am stärksten verändert ist (s. Abb. 8 S. 38). Eine Ursache für dieses Erscheinungsbild könnte meines Erachtens in der vielseitigen Bewegungsmöglichkeit und vor allem in der starken Belastung dieses Gelenkes liegen. Ein anderes Blutungsgeschehen erscheint mir nicht wahrscheinlich.

Das therapeutische Vorgehen erstreckte sich während der Kindheit bis ungefähr zum 11. Lebensjahr auf unspezifische Maßnahmen wie entlastende Lagerung, Bandagierung und Kühlung des befallenen Gelenkes. In der Kindheit wurden auch zweimal Punktionen der Kniegelenke vorgenommen, die aber keinerlei Erfolg hatten, da die Gelenke in sehr kurzer Zeit wieder vollgeblutet waren. Eine sekundäre Gelenkentzündung wurde dadurch nicht hervorgerufen.

In der Zeit nach dem 11. Lebensjahr wurde zusätzlich zu den vorgenannten Maßnahmen versucht, die Blutungen durch Applikation von "Tachostyptan" sowie Einnahme von "Styptobion" und "Adrenoxyl"-Tabletten positiv zu beeinflussen.

Insgesamt waren es aber nur ganz vereinzelte Fälle, bei denen der Eindruck entstand, daß diese Medikamente eine beschleunigte Hämostase bewerkstelligen könnten, wobei der allgemeine gefäßabdichtende Effekt sicher die Hauptrolle spielte und eine spezielle Auswirkung auf die hämophilen Blutungen nicht zustande kam. Den gleichen Eindruck hatte ich auch später bei der Verwendung von Antifibrinolytika

wie z.B. "Epsilon-aminocapronsäure".

Bis vor ungefähr 7 Jahren wendete ich häufig durchblutungsfördernde Salben und manchmal auch Rotlicht an, um lokale Entzündungsstellen an den Gelenken zu bessern oder Restergüsse zur schnelleren Resorption zu bringen. Anfangs war dieses Vorgehen in zirka 75% der Fälle auch erfolgreich, dann überwogen aber mehr und mehr die Mißerfolge in Form von Blutungen. Man kann das wohl sicher damit erklären, daß allmählich im Gelenksinneren das Gewebe stärker vaskularisiert war und durch die vermehrte Durchblutung eher ein Erguß ausgelöst werden konnte.

Dasselbe trat bei Stangerbädern auf, die zur Therapie der Gelenksentzündungen eingesetzt wurden und bei denen anfänglich ein günstiger Eindruck entstand, dann aber auch vermehrt Blutungen auftraten.

Die spezielle Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten wurde bei mir mit ungefähr 15 Jahren begonnen. Als erstes Präparat wurde die "Cohn"-Fraktion verwendet. Die Substitution beschränkte sich aber auf wirklich gravierende Blutungsereignisse, bevorzugt der Gelenke der unteren Extremitäten. Später wurden zusätzlich andere Konzentrate eingesetzt, wie z.B. "Antihämophiles Plasma" oder "Antihämophiles Globulin", wobei dann auch häufiger und im größeren Rahmen substituiert wurde.

Seit 4 Jahren führe ich eine Selbstbehandlung aller auftretenden Blutungen mit Faktor-VIII-Präparaten durch. Es hat sich gezeigt, daß bei frühzeitiger Substitution meistens die einmalige Verabreichung eines Präparates ausreicht, um die Blutung sicher zum Stillstand zu bringen. Verzögert sich der Behandlungsbeginn, so sind oft 2-3 Packungen notwendig, desgleichen bei Nachblutungen.

Zur Behandlung von starken und besonders lang anhaltenden Gelenksentzündungen, die ohne sichtbaren Gelenkerguß bestehen, dient mir das Cortisonpräparat "Urbason" als wirksames Antiphlogistikum. Ebenso verwende ich es zum erneuten Einlaufen nach Blutungen, vor allem, wenn noch schmerzhaft Stellen

am Gelenk vorhanden sind.

Allerdings nehme ich dieses Medikament nicht über einen längeren Zeitraum, sondern nur als Stoßtherapie für höchstens zwei Wochen.

Seit dieser Behandlung kam es zu keinen größeren Blutungen mehr und die Zahl der Krankheitstage konnte ganz erheblich reduziert werden.

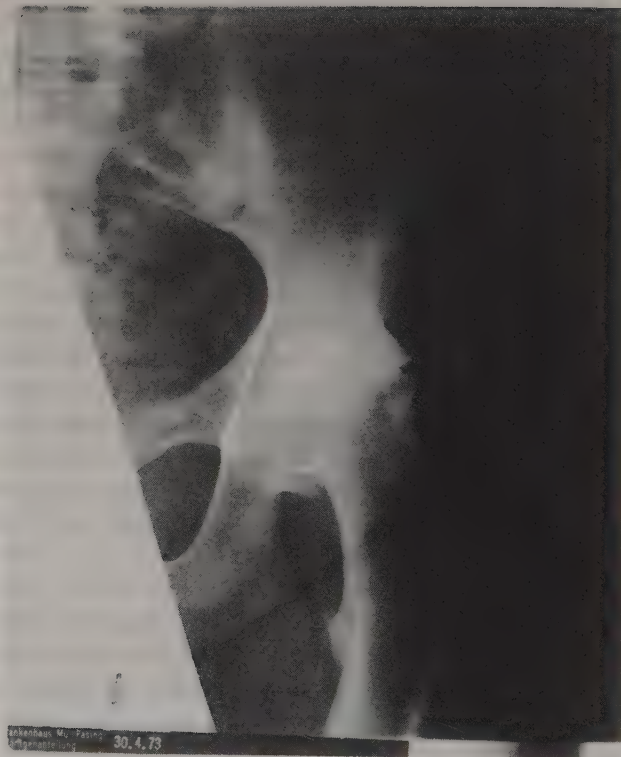


Abb. 8 linkes Hüftgelenk, J. Howe
Befund der Röntgenbilder s, S. 45 - 47



Abb. 9 rechtes Kniegelenk, J. Howe

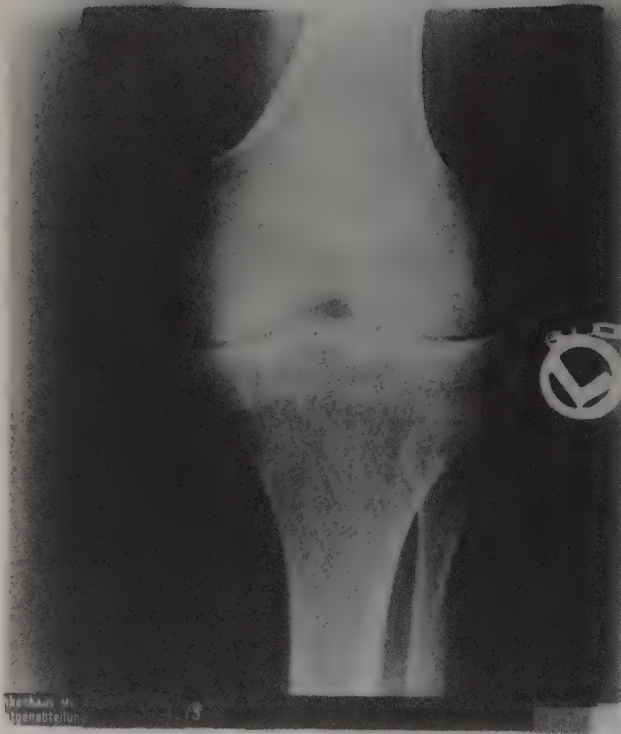


Abb. 10 linkes Kniegelenk, J. Howe



Abb. 11 rechtes Schultergelenk, J. Howe



Abb. 12 linkes Schultergelenk, J. Howe



Abb. 13 rechter Ellenbogen, J. Howe



Abb. 14 linker Ellenbogen, J. Howe

H o w e Jörg, geb. 6. 9. 44

Alle Aufnahmen vom 30. 4. 73

Linkes Hüftgelenk:

Der Hüftgelenksspalt ist lediglich in seinem caudalen Drittel auszumachen, die gelenkbildenden Konturen sind glatt. Der übrige Abschnitt des Gelenkspaltes mehr oder weniger aufgehoben, im lateralen Bereich teilweise obliteriert. Die Konturen, besonders die den Femurkopf betreffenden, unregelmäßig, unscharf, die angrenzenden Abschnitte teils leicht verdichtet, streckenweise auch rarefiziert. Stecknadelkopfgroße Aufhellung im Pfannendachdorn. Der Femurkopf ist etwas entrundet, die Struktur ist inhomogen, geringe Verdichtungszone im medialen Abschnitt der Epiphysenfuge. Die korrespondierenden Anteile lateral (Hals - Kopf - Grenze - Pfannendachdorn) sind mehr oder weniger schaftekantig exostoseartig vorspringend. Kleine Exostose mit einer cystoiden Aufhellung am cranialen Rand des kleinen Rollhügels. Die Aufnahme ist etwas überlichtet, bei stärkerer Lichtbenützung erkennt man dichtere Inhomogenitäten im Anschluß an den großen Trochanter. Geringe Inhomogenitäten im Weichteilbereich auch oberhalb des Femurhalses.

Beide Kniegelenke (Vorderbilder)

Der Gelenkspalt beiderseitig ungleichmäßig verschmälert, diese Verschmälerung links deutlicher als rechts. Deformierungen im Bereich der Eminentia intercondylica mit einer spießförmigen Vorwölbung des lateralen Höckers, geringe Abflachung des medialen. Das linke Knie zeigt Abflachung der Eminentia intercondylica. Die Randbezirke der Fossa intercondylica links zeigen eine einige Millimeter breite Aufhellungszone mit verhältnismäßig scharfer Abgrenzung proximal zu.

Der Mineralgehalt der gelenkbildenden Knochenteile schon deutlich herabgesetzt, die Strukturierung ist etwas unre-

gelmäßig, rarefiziert. Nur vereinzelt cystische, resp. cystoide Gebilde.

An der fibularen Umschlagstelle proximal der Tibia eine relativ plumpe exostoseartige Vorwölbung, angedeutet auch rechts. Epiphysennarbe an der Tibia beiderseitig. Eine solche auch an der Fibula, außerdem angedeutete sog. Intermediärstreifen proximal an den Fibulae, fraglich im Bereich der Tibia.

Beide Schultergelenke (Vorderbilder)

Der Gelenkspalt beiderseits erheblich verschmälert, aber noch differenzierbar. Beide Humerusköpfe zeigen eine ausgeprägte Strukturrarefizierung, teils von fleckiger Form mit mehreren cystischen resp. cystoiden Umbaustellen. Solche auch in den Randbezirken des Schulterhalsblattes. Spornbildung am unteren Limbus beiderseits, links ausgeprägter als rechts.

Ein etwa reiskorngroßer dichter Schatten kleinfingerbreit distal von der Epiphysenfuge links. Im Bereich der proximalen Metaphyse und im Schaftbereich, soweit erfaßt, die Corticalis von normaler Breite, lediglich links im Schaftbereich lateral angedeutete flache, napfförmige Aushöhlung.

Beide Ellenbogen (halbseitlich)

Der Gelenkspalt zwischen Humerus und Ulna ist nur teilweise auszumachen, im dorsalen Bereich aufgehoben. Der Gelenkspalt zwischen Capitulum humeri und Radius ist gut einzusehen, nicht als pathologisch verschmälert zu werten. Auffallend ist die becherförmige Ausweitung der proximalen Radiusepiphyse. Die gelenkbildenden Knochenteile zeigen eine Strukturrarefizierung resp. Herabsetzung des Mineralgehaltes. Die Corticalis ist sehr schmal. Relativ harmonische, wenn auch rarefizierte Struktur im Bereich der proximalen Radiusepiphyse, auch eine relativ harmonische Ausrichtung der Trajektorien im Bereich des Olecranon. Hier winzi-

ge cystische resp. cystoide Umbaustellen.

Das längliche Aufhellungsfeld im Bereich des Collum radii nicht als Pathologicum aufzufassen, die begrenzenden Corticalisabschnitte sind unverdächtig.

Die dargestellten Gelenke zeigen mehr oder weniger starke deformierende Veränderungen mit einigen markanteren Pseudorandwülsten und mehr oder weniger erheblicher Verschmälerung der Gelenkspalten. Die cystischen resp. cystoiden Umbaustellen sind lediglich im Bereich des rechten Humeruskopfes ausgeprägt, hier zugleich eine fleckige Atrophie, resp. Strukturrefizierung.

Im Weichteilbereich sind die Verdichtungen am deutlichsten noch im Bereich der Ellenbogen, so z.B. distal vom becherförmig ausgeweiteten Radiuskopf.

Zu Luxationen oder Subluxationen ist es nicht gekommen.

Die Inkongruenz im Bereich der Schultergelenke wahrscheinlich nur proj. anat. bedingt.

Außer einer verschieden stark ausgeprägten Porose, resp. Strukturrefizierung der gelenkbildenden Knochenanteile, erkennt man auch in manchen Arealen Verdichtungszone, so z.B. ausgeprägt in den Randbezirken des Femurkopfes links und der angrenzenden Abschnitte lateral am Pfannendach.

V. ENTWICKLUNG DES HÄMOPHILEN HÄMARTHROS

a) Klinik, Pathologie und Röntgenologie des Blutergelenks

Wie schon erwähnt, kann man davon ausgehen, daß die erste Gelenksblutung des Hämophilen mit großer Wahrscheinlichkeit durch ein eventuell sehr kleines Trauma ausgelöst wird. Man kann weiter annehmen, daß vor dieser ersten Blutung das Gelenk ganz normal beschaffen war (33). Für die weitere Entwicklung kann man sich an die alte Einteilung von König (34) halten, der drei Stadien unterscheidet:

1. Das Hämarthrosstadium
2. Das panarthritische Stadium
3. Das regressive Stadium

beziehungsweise an die neuere von De Palma (9), der vier Stadien der hämophilen Arthropathie aufzeigt (siehe Abbildung 15).

Das erste Stadium des Hämarthros reicht vom Auftreten der ersten Blutung bis zur Entstehung von ersten Schädigungen im Gelenk. Es ist charakterisiert durch häufige, zumeist sehr schmerzhaftes Blutungen mit anschließender Resorption und nur kurzfristiger Bewegungseinschränkung des Gelenkes. Eine genaue Angabe über die Anzahl der Blutungen, die ein Gelenk verträgt, ehe es dauernde Funktionsstörungen zeigt, kann man nicht angeben, da das von Fall zu Fall verschieden ist. Es vergehen aber meist schon Jahre, ehe die chronisch arthritische Phase beginnt.

Eine interessante Frage ist in diesem Rahmen, von welchem Gewebsanteil des Gelenks die Blutung bei hämophilen Patienten überhaupt ausgeht. Zu denken wäre dabei vor allem an die gut vaskularisierte Synovialis beziehungsweise die Gelenkkapsel. Diese wäre infolge ihrer guten Durchblutung sicher in der Lage, einen Gelenkserguß auszulösen.

Als weitere Variante wird von Jordan (30) angeführt, daß die Blutung im subchondralen Knochengewebe beginnt. Mit diesem

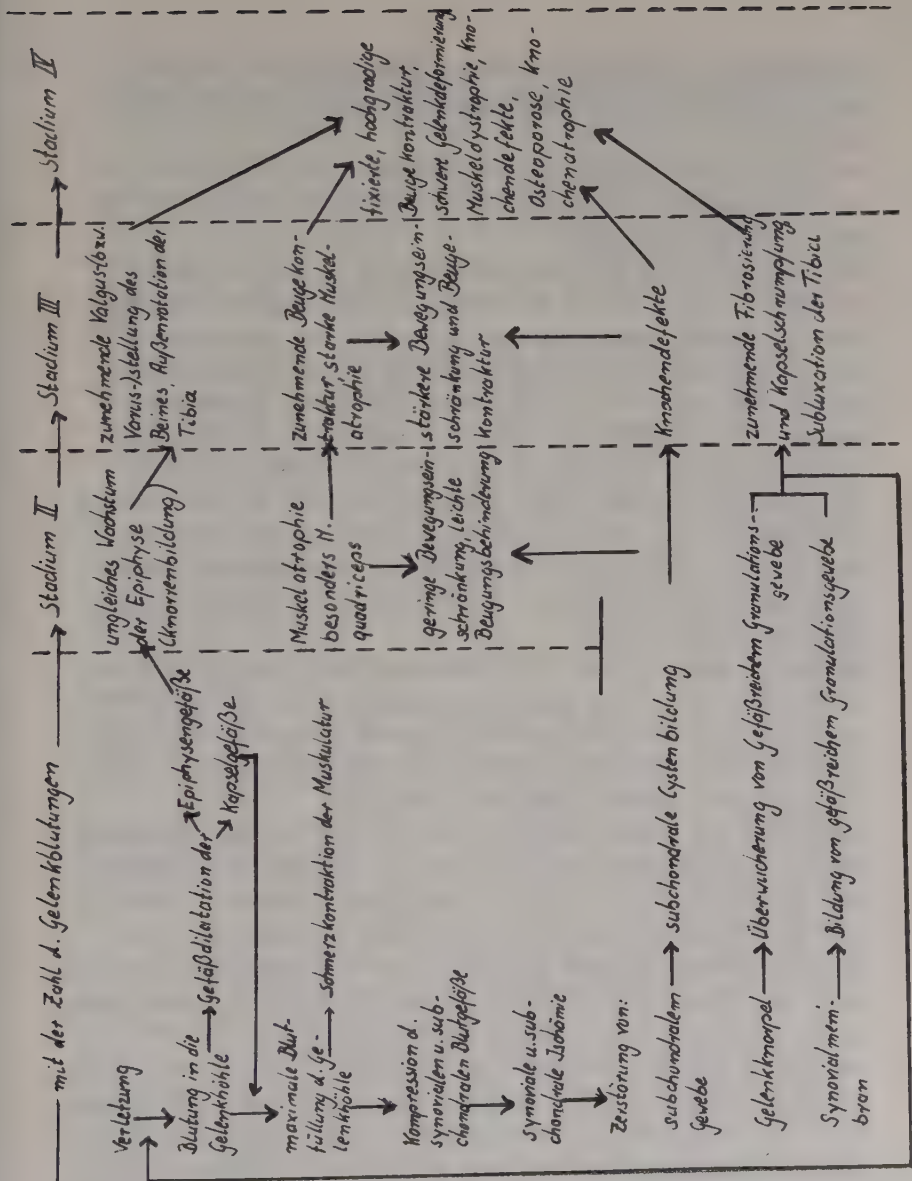


Abb. 15 Entwicklung der Kniegelenksarthropathie bei Hämophilie
 Stadieneinteilung nach Landbeck, 43 in Anlehnung an
 De Palma, 9

Entstehungsort der Blutung wären nach Marx (51) auch die röntgenologisch so imponierenden Knochencysten zu erklären.

Von Hecht (26) wird dagegen angenommen, daß wohl in der Regel die Blutung intraartikulär entsteht, in manchen Fällen aber auch periartikulär.

Beginnt nun durch eine Verletzung eine Blutung im Gelenk, so bewirkt das Blut als Fremdkörper eine entzündliche Reizung im Gelenk. Dadurch kommt es nun in der Gelenkkapsel und im angrenzenden Knochengewebe zu einer Blutgefäßerweiterung mit erhöhter Durchströmung derselben. Durch dieses erhöhte Blutangebot wird auch die anfänglich kleine Verletzungsblutung vermehrt unterhalten, so daß es erst zu einem Stillstand der Blutung kommt, wenn das Gelenk richtig vollgeblutet ist. Dabei wird dann der Druck des Blutergusses so groß, daß die der Gelenkshöhle benachbarten Gefäße komprimiert werden und daraus wiederum eine Minderdurchblutung resultiert (42).

Weiterhin kommt es bei einer Gelenksblutung immer zu einem Eindringen des Blutes in die Gelenkkapsel und zu ihrer Dehnung. Auch in das perikapsuläre Gewebe dringt das Blut ein. Außerdem entsteht eine Schmerzkontraktion der an der Gelenkbeweglichkeit beteiligten Muskulatur (9).

Kurz nach den ersten Gelenkblutungen kann man makroskopisch noch keine Veränderungen feststellen. Man findet den blutigen Gelenksinhalt vor (8). Wie man durch Punktion feststellte, bleibt dieser auch über lange Zeit flüssig. Bei dem Punktat handelt es sich je nach Alter des Ergusses um reines Blut oder bereits um Blut mit Synovialflüssigkeit vermischt, wodurch es dann fadenziehend werden kann (21).

An dieser Stelle ein paar kurze Erklärungen zur Anatomie des Gelenksinneren. An der das Gelenk auskleidenden Gelenkkapsel kann man zwei Anteile unterscheiden: eine äußere, fibröse Schicht (*Stratum fibrosum*) und eine innere Schicht, die Synovialmembran oder Synovialis. Der äußeren Schicht, ein eher bradytrophes Gewebe, kommt eine fixierende Funktion zu.

Die Synovialis hat wichtige Funktionen. Sie bildet Zotten aus und sondert wichtige Teile der Synovialflüssigkeit ab. Die Synovialmembran ist sehr reich an Gefäßen und Nerven. Sie ist der Teil des Gelenks, der am besten mit Gefäßen versorgt wird. Für einen großen Teil der Synovialmembran sind geknäulte, korkenzieherartig-gewundene Gefäße kennzeichnend. Dieser Gefäßreichtum der Synovialis spielt eine große Rolle bei der Entwicklung der hämophilen Arthropathie.

An der Synovialis nun machen sich nach diesen ersten Blutungen noch keine Veränderungen bemerkbar (33) außer einer leicht rötlich-braunen Verfärbung, die nach Freund (19) durch eingelagertes Hämosiderin zustande kommen soll.

Nach mehreren Blutungen kommt es durch vereinzelte Gerinnselbildung zu wiederholter Synovitis. Dadurch entwickelt sich allmählich eine Hyperplasie der Synovialis mit starker Vermehrung und Vergrößerung gefäßreicher Zotten (33). Auch am Gelenkknorpel zeigen sich erste Veränderungen durch die häufigen Blutungen. Er wird mit der Zeit matt und grau-braun verfärbt (70).

Röntgenologisch ist das Kniegelenk im Hämarthrosstadium meist unauffällig. Nur bei einem akuten Erguß kann man eine Verbreiterung des Gelenkspaltes feststellen.

Mit diesen zwei geschilderten Veränderungen ist schon der fließende Übergang in das panarthritische Stadium gegeben. Von nun an entwickeln sich die weiteren pathologischen Veränderungen mit einer gewissen Zwangsläufigkeit; abhängig von der Häufigkeit der auftretenden Blutungen, demnach vor allem auch abhängig vom Schweregrad der Erkrankung sowie von dem Grad der Belastung des Gelenks.

Dieses panarthritische Stadium ist durch rezidivierende Blutungen und reaktive Entzündungen charakterisiert. Es zeigen sich jetzt auch schon deutliche klinische Veränderungen. Allmählich beginnen die Gelenkskonturen zu verstreichen. Das Kniegelenk ändert nach und nach seine äußere Erscheinungsform. Schwellungen des Gelenks können dauernd

vorhanden sein oder bilden sich sehr langsam und womöglich unvollständig zurück (28). Das Knie kann mit der Zeit ballonförmig aufgetrieben werden, wobei dann ein Ballotement der Patella festgestellt werden kann.

Für die Auslösung der Blutung spielt die Verletzung keine so große Rolle mehr wie im Stadium I. Es kommt häufiger zu Spontanblutungen, durch die im Gelenk vor sich gehenden pathologischen Veränderungen.

In diesem Stadium treten auch erste Bewegungseinschränkungen auf. Meist handelt es sich dabei um eine Streckhemmung.

Auch das von der Arthrose her bekannte Reiben und Knacken kann allmählich festgestellt werden (7).

Durch die bei Blutungen notwendig werdende Ruhigstellung des Kniegelenks, vor allem, wenn mit der Wiederbelastung lange gewartet werden muß, da die Resorption langsam vor sich geht, entwickelt sich nach und nach eine Muskelatrophie. Diese ist besonders in der direkten Umgebung des Kniegelenks. Es wird dabei bevorzugt der musculus quadriceps femoris betroffen. Dadurch wird das Zusammenspiel der Muskel-Agonisten und Antagonisten empfindlich gestört, was ein zusätzlicher Faktor für die weiter unten erwähnte Beugekontraktur ist (43). Durch die verminderte Muskelkraft kommt es auch zu einer Schwächung der Funktion des Gelenkes, dessen Stabilität unter anderem an eine intakte Muskulatur gebunden ist (42).

Weiterhin kommt es zu einer Beugekontraktur des Kniegelenks, bedingt durch eine Schmerzkontraktion der gelenknahen Muskulatur, die bei Gelenkblutungen beteiligt ist, durch die schon erwähnte Muskelatrophie und durch beginnenden Schrumpfungsvorgänge der Gelenkkapsel (43).

Diese Beugekontraktur bewirkt nun wiederum eine Fehlstellung des Gelenks, wodurch es in diesem zu einer falschen Belastung einzelner Anteile kommt und so der zerstörende Prozeß fortschreiten kann. Die Fehlstellungen können dann auch Ursache für erneute Gelenkblutungen sein. Außerdem kann es durch die

vermehrte Belastung zu verstärkten Blutungen in das gesunde Knie kommen. Dadurch schreitet auch in diesem der pathologische Veränderungsprozeß schneller voran (42). Bei den pathologischen Veränderungen findet man in diesem Stadium eine Weiterentwicklung der Umwandlungen an der Synovialis, am Knorpel und Knochen. Je mehr Blutungen in dem Gelenk auftreten, desto größer und länger werden die wuchernden Synovialiszotten. Durch diese Wucherung kommt es auch zu einer Vermehrung der Kapillaren und kleinsten Gefäße. Nach Fonio (17) sind die Kapillaren der Synovialis sehr weit und bluterfüllt; sie haben eine dünne Wand. Das Epithel der kleinen Arterien ist angeschwollen und durch Wucherung vergrößert, die Media erscheint verdickt und die Adventitia ist infiltriert mit Leukocyten. Die Synovialiszotten liegen meist nicht mehr dem Gelenkrand an, sondern hängen in die Flüssigkeit der Gelenkshöhlen rein (8). Dadurch genügt oft schon eine leichte Quetschung dieser gefäßreichen Zotten, um eine neuerliche Blutung hervorzurufen (33).

Die Synovialis ist nun schon stark pigmentiert, von dunkelbrauner Farbe durch die Einlagerung des Hämosiderins (21, 8, 19). Es dürfte dadurch auch zum Teil das Resorptionsvermögen der Gelenkkapsel verloren gehen (28). Ein mitverantwortlicher Faktor für das eben Genannte ist sicher auch die Hyperplasie der Synovialis, die durch den latenten Reizzustand des Gewebes zustande kommt. Dieser wird durch die bei der langsamen Gerinnung ausfallenden Fibringerinnsel hervorgerufen, die sich an der Synovialis niedergeschlagen haben und von ihr organisiert werden. Auch der fibröse Teil der Gelenkkapsel wird mit der Zeit etwas hyperplastisch und zeigt Pigmenteinlagerungen; später wird die Gelenkhöhle dann durch Schrumpfungsvorgänge der Kapsel eingeengt (53).

Die Gelenkflüssigkeit wird in diesem Stadium als serös oder etwas bräunlich verfärbt beschrieben, vorausgesetzt, eine Blutung ist nicht kurz vorausgegangen.

Von gravierender Bedeutung für die Funktion des Kniegelenks sind Veränderungen am Gelenkknorpel. Im Stadium II

treten sie nun vermehrt auf.

Zu Beginn dieses Stadiums finden sich noch kleine Substanzdefekte am Knorpel (70). Makroskopisch bietet sich allerdings schon ein verändertes Bild. Der Knorpel hat etwas an Glanz verloren und ist von graubrauner Farbe. Später sind an dem Knorpel Auffaserungen festzustellen, wodurch die Knorpel elastizität leidet (33). Weiterhin finden sich allmählich kleine Substanzverluste im Knorpel, die nach Landbeck (43) als ischämische Gewebsschädigung durch den stark erhöhten Druck im Gelenk angesehen werden können. Dieser Druck bewirkt außerdem bei fortgeschrittener Knorpelschädigung, daß das Blut in diese Defekte eindringt und so den Knorpel allmählich auflockert und unterminiert. So kann es dann später auch zu Schädigungen des subchondralen Knochengewebes kommen. Bei der Schädigung des Knorpels wäre aber außer an den Druck womöglich noch daran zu denken, daß Abbauprodukte des Blutes mitverantwortlich gemacht werden können (19).

Die Defekte des Knorpels werden durch ein gefäßreiches, weiches Bindegewebe ersetzt. Ebenso wie die gefäßreichen Neubildungen der Synovialis kann auch dieses Bindegewebe an der Unterhaltung einer Gelenkblutung beteiligt sein oder sie selbst auslösen (7).

Ebenso wie der Knorpel durch den bei einem Erguß auftretenden Druck langsam zerstört wird, geschieht es auch mit den Knochen. Es werden hier als erstes die nicht überknorpelten Knochenflächen angegriffen, da die mit Knorpel überzogenen Gebiete länger einem größeren Druck standhalten können. Es kommt zu Knochenusuren und Pseudorandwulstbildungen, vor allem an den seitlichen Flächen von Tibia und Femur, später auch in den Bereichen, in denen der Knorpel schon zerstört ist (33).

Es können auch schon in diesem Stadium erstere kleine Cysten entstehen. Sie bilden sich dann meist an den seitlichen Gelenksenden als Weiterentwicklung der vorher erwähnten Usuren. An dieser Stelle kann sich ein organisiertes

Haematom infolge seines Drucks allmählich in die Tiefe wühlen, dort abkapseln und so einen mit Blut gefüllten juxta-artikulären Hohlraum bilden. Der blutige Inhalt der Cyste wird dann nach und nach durch Fasergewebe ersetzt (33).

Röntgenologisch kann in diesem Stadium eine wolkenartige Verdichtung der Gelenkkapsel vorhanden sein. Sie ist das Ergebnis der diffusen hyperplastischen Gewebswucherungen. Diese Verdichtung kann in ihrer Stärke variieren. In manchen Fällen täuscht sie sogar die Dichte von sich allmählich verkalkenden Gewebe vor (9). Weiterhin können kleine Gebiete von unregelmäßig verteilten und geformten Knorpelzerstörungen festgestellt werden, die gewöhnlich neben subchondralen Defekten gelegen sind (28). Durch den beginnenden Knorpelschwund kann es zu einer Verschmälerung des Gelenkspaltes und zu Abflachungen der Gelenkskonturen kommen.

Die durch den Druck des Hämatoms entstehenden Knochenusuren lassen sich gut zeigen; vor allem in der Fossa intercondylica. Auch die Pseudorandwulstbildung, die durch die Unterhöhlung des Gelenkrandes durch das Hämatom zustande kommt, stellt sich gut dar.

Alle diese beschriebenen röntgenologisch feststellbaren Veränderungen sind aber nicht spezifisch für den hämophilen Hämarthros. Sie lassen sich auch bei Arthrosis deformans finden (9).

Ein sehr charakteristisches Zeichen bei der Hämophilie dagegen ist nach Jordan (30) das Vorhandensein von juxtaartikulären Cysten. Einige von ihnen haben auch direkten Kontakt mit der Gelenkshöhle (9, 30). Sie stellen sich im Röntgenbild als runde Aufhellungen dar. Diese Cysten sind die erste irreversible Schädigung im Gelenk.

Eine zweite, sehr bezeichnende Veränderung im Kniegelenk ist eine Deformierung der Patella. Sie besteht in einer Vergrößerung besonders im anterioren-posterioren Durchmesser und in einer Abflachung der distalen Spitze (30). Diese Veränderungen sieht man nach Jordan besonders deutlich, wenn ein

Kniegelenk schon im jugendlichen Alter befallen wurde. Es treten dabei die Ossifikationspunkte frühzeitiger auf, wahrscheinlich durch die Hyperämie bedingt und es kommt zu einem schnellen Wachstum der Patella. Sie verliert allmählich ihre spitze Form und flacht ab. Dadurch entsteht das Bild der viereckig gewordenen Kniescheibe, die bei fast jedem Hämophilen gefunden werden kann, bei dem Blutungen im Kniegelenk seit der Kindheit bekannt sind.

Die Veränderungen an den Epiphysen in diesem sowohl wie im III Stadium bestehen in einer Vergrößerung derselben. Verdeutlicht wird dieses noch durch eine Verschmälerung der Diaphysen und Entkalkung der Knochenstrukturen (30).

An dieser Stelle sei näher auf eine neuere Arbeit von Storti (71) eingegangen, der im Rahmen der Berichterstattung über von ihm vorgenommene Synovektomien bei Hämophilen die pathologischen Veränderungen der operierten 16 Gelenke beschrieben hat.

Storti unterteilt die grobe Erscheinung der Synovialmembranveränderungen der operierten Gelenke in drei fundamentale Typen:

1. hypertrophisch - angiomatös
2. hypertrophisch - pigmentiert
3. hypertrophisch - fibrös

Diese drei Typen gehören wahrscheinlich fortgeschrittenen Stadien der hämophilen Arthropathie an.

In den Veränderungen vom ersten Typ konnten als oberflächliche Schicht krampfaderähnliche Gebilde festgestellt werden. Die Ränder dieser Formationen waren dünn und zart und durch leichteste Berührung kam es zu einem Einriß mit Blutaustritt. Diese oberste Schicht sitzt auf einem lockeren, porösen, graugelben Bindegewebe, das sich leicht entfernen ließ. Nur an der posterioren Oberfläche des quadriceps femoris wurde ein dickes, festes und besser haftendes Bindegewebe gefunden.

Der Knorpel war bei diesem Gelenktyp dünn und zerbrechlich

und auch schon von matter Farbe; er wird aber von Storti auch noch als hinreichend normal betrachtet. Auch an den Epiphysen traten schon erste Veränderungen zu Tage.

Gelenke des zweiten Typs wiesen als Synovialisveränderungen dünne, verschieden geformte Gebilde auf, die kein Blut enthielten. Einige wenige Zotten waren vorhanden. Die Synovialmembran haftete fester an den fibrösen Anteil der Gelenkkapsel als beim ersten Typ.

Bei diesem Typ war die Knorpelzerstörung schon weiter fortgeschritten; vor allem an der posterioren Fläche der Patella und an den Femurcondylen, teilweise auch an der Tibia. Dabei wurde der zerstörte Knorpel durch einen grünlichen spongiösen Knochen ersetzt. Weiterhin konnte beobachtet werden, daß das Periost auf den Epiphysen fehlte, beziehungsweise bis auf eine dünne, nicht vaskularisierte Lage reduziert war. Am Knochenschaft wurde das gleiche festgestellt.

In Gelenken des dritten Typs war keine der vorher geschilderten Veränderungen mehr vorhanden, sondern es fanden sich derbe, gelbliche Gewebsinseln. Diese waren mit dem darunter liegenden fibrösen Gelenkkapselanteil sehr fest verbunden.

Der Knorpel war bei diesem Typ verschwunden. Der darunterliegende Knochen war kompakter und glatter als bei den anderen Formen.

Diese von Storti geschilderten drei Typen der Gelenksveränderungen müssen nach den Befunden dem II. Stadium der Skala der hämophilen Arthropathie zugerechnet werden. Es handelt sich bei diesen drei beobachteten Gelenkschädigungen wohl auch nicht nur um Variationen auf dem gleichen Stand der pathologischen Entwicklung, sondern um verschiedene Grade der Schädigung.

Der Übergang zum nun folgenden III. Stadium, dem regressiven Stadium nach König (34) beziehungsweise dem III. und IV. Stadium nach De Palma (9) ist fließend. Dieses Stadium ist dadurch charakterisiert, daß die geschilderten Gelenkszerstörungen ausgeprägtere Formen annehmen und die dadurch be-

dingten Bewegungsstörungen immer gravierender werden.

Die schon im letzten Stadium langsam beginnenden Muskelatrophien verstärken sich. Dadurch nehmen die Beugekontrakturen ständig zu, bis es zu fixierten, hochgradigen Kontrakturen kommt. Das entsprechende Bein kann nur noch unter großen Schwierigkeiten und teilweise mit Schmerzen verbunden benützt werden beziehungsweise der Patient benötigt vielleicht schon entsprechende orthopädische Geräte, um sich fortbewegen zu können.

Hand in Hand mit der sich verstärkenden Beugekontraktur gehen die Schrumpfungsvorgänge an dem fibrösen Anteil der Gelenkkapsel. Dadurch kann der Unterschenkel nach hinten gezogen werden; es kommt dann zu einer Subluxation der Tibia. Ist diese posteriore Subluxation einmal eingetreten, korrigiert sie sich weder selbst noch läßt sie sich durch orthopädische Behandlung vollständig beheben (9).

Eine weitere Fehlstellung ist die sich oft entwickelnde Valgusstellung des Beines mit allmählich zunehmender Außenrotation der Tibia (9). Seltener ist die Varusstellung. Diese Mißstellung kommt durch ein ungleiches Wachstum der Femurepiphysen zustande, wobei meist die innere Epiphyse stärker wächst als die äußere. Wie sich bei Tierversuchen zeigte (73) kommt es bei akuten Blutungsereignissen im Gelenk, selbst wenn es sich um kleinste Blutungen handelt, zu einer Vasodilatation der Epiphysengefäße mit anschließender Hyperämie derselben. Die verbesserte Durchblutung der Epiphysen bewirkt dann offensichtlich dieses vermehrte Wachstum.

Bei Hämophilen in diesem Spätstadium kann man teilweise ganz typische Oberschenkelfrakturen beobachten. Sie kommen als Folge der Osteoporose und Knochenatrophien durch häufige Kniegelenksblutungen zustande, die ebenso wie die Muskelatrophien durch häufige Kniegelenksblutungen induziert werden. Da die Osteoporose bevorzugt im distalen Femuranteil zu finden ist, sind es meist supracondyläre Frakturen, die zur Behandlung kommen (43).

Die vor allem im vorigen Stadium begonnenen pathologischen

Veränderungen der gelenksbildenden Anteile schreiten nun weiter fort.

Der Gelenkknorpel degeneriert mehr und mehr. An manchen Stellen können noch Reste des ehemaligen Knorpels vorhanden sein, dann aber von schweren Ernährungsstörungen betroffen. Der größte Teil der Gelenkoberfläche allerdings ist von Knorpel entblößt (33). Diese freien Flächen können dann durch ein von der Synovialis stammendes Granulationsgewebe oder sogar durch sich neu bildenden Knorpel abgedeckt werden (33, 19). Der vom Knorpel entblößte Knochen kann nun durch den Druck der Blutungen ins Gelenk vermehrt angegriffen und geschädigt werden. Die Usurierung schreitet fort. Es kommt dabei zu Abbau- und Umbauvorgängen (8). Diese Veränderungen führen allmählich zu dem knorrigem, bizarren Bild, das das Gelenk eines Bluters im Spätstadium bietet.

Als Folge von Blutungen in den subchondralen Knochen kann es zur Cystenbildung in Gelenknähe kommen (33).

Echte knöcherne Ankylosen werden bei hämophilen Gelenken äußerst selten gesehen. Jordan (30) stellte bei 499 untersuchten Gelenken nur in drei Fällen eine Ankylose fest, De Palma (9) nur bei zwei Patienten. Durch die starken Kontrakturstellungen und die Gelenkkapselschrumpfung kann aber eine Ankylose vorgetäuscht werden (33).

Das Röntgenbild zeigt in diesem Stadium, parallel dem klinischen Verlauf, die weitgehende Zerstörung sämtlicher Gelenksanteile auf. Die Ungleichmäßigkeit der Gelenksoberfläche tritt noch mehr zu Tage. Die Gebiete der wie herausgestanzt aussehenden Knorpeldefekte werden größer. Dadurch wird der Gelenkspalt immer enger. Weiterhin kann man die schon erwähnte übermäßige, meist einseitige Vergrößerung der Epiphysen feststellen.

Im subchondralen wie auch in tiefer gelegenen Knochen können große Cysten angetroffen werden. Ein Einbruch der Gelenksoberfläche in diese Cysten kann vorkommen (9).

Röntgenologisch auffallende Merkmale in diesem Stadium sind die Osteoporose und die Knochenatrophie. Sie sind

das Ergebnis von Blutungen in den subchondralen Knochen (30). Nach De Palma (9) wird die Knochenatrophie gewöhnlich in den Knochenenden jugendlicher Hämophiler gefunden, bei denen dann eine Vergrößerung der Knochenstruktur festgestellt werden kann. Bei älteren Patienten, bei denen sich der Krankheitsprozeß stabilisiert oder beruhigt hat, verschwindet die Knochenatrophie und die Strukturen sind weniger vergrößert. Der Knochenaufbau wird wieder normaler.

Die geschilderten schweren Veränderungen und Zerstörungen dieses letzten Stadiums werden bevorzugt im Erwachsenenalter angetroffen, in dem nicht mehr die starken Blutungen dominieren, sondern die durch sie verursachten arthritischen Folgeerscheinungen.

b) Differential-Diagnose Hämarthros

Abschließend sei hier noch die differentialdiagnostische Abgrenzung des hämophilen Hämarthros zu anderen Krankheiten mit Kniegelenksbeteiligung tabellarisch dargestellt:

Parahämophilie = Faktor V-Mangel
Afibrinogenämie
Polyarthrititis rheumatica
Arthrosis deformans
Osteomyelitis
Monarthrititis gonorrhoeica
Tuberkulöse Gelenkserkrankung

In früheren Jahren kam der Differentialdiagnose noch eine größere Bedeutung zu, da man meistens außer dem klinischen Befund keine weiteren Möglichkeiten hatte.

Besonders die erste Blutung eines Hämophilen kann zu Verwechslungen führen. Dabei ist das Gelenk stark geschwollen, sehr heiß und meist gerötet. Öfters ist Fieber eingetreten. Auf Grund dieser Befunde kann es leicht zu der Fehldiagnose einer bakteriellen Gelenkentzündung kommen. Die Folge wären dann meist schwerwiegende Eingriffe wie Punktionen oder Gelenkseröffnungen (39).

Durch eine exakte Anamnese, die Ergebnisse der Blutuntersuchungen im Labor, die Röntgenaufnahme der betroffenen Gelenke wie natürlich auch dem äußeren Bild der Gelenke kann heutzutage die Diagnose des hämophilen Hämarthros zweifelsfrei gestellt werden.

Wie Jordan (30) meint, kann man, ohne daß Blutgerinnungsuntersuchungen vorher durchgeführt werden, allein aus dem Röntgenbild eine Hämophilie diagnostizieren. Einschränkend führt er allerdings an, daß die Veränderungen des Gelenks schon voll entwickelt sein müssen. In den Anfangsstadien dieser Erkrankung könnte man auf Grund der unspezifischen Gelenksveränderungen, die das Röntgenbild zeigt, eine hämophile Arthropathie nur vermuten.

c) Biochemische Betrachtungen des Hämarthros

In neuerer Zeit werden Überlegungen und Untersuchungen angestellt, ob bei der Entstehung der Knorpel- und Knochenveränderungen in den Gelenken der Hämophilen außer dem Druck des Hämatoms und der dadurch erzeugten Ischämie mit nachfolgender Ernährungsstörung nicht noch andere Faktoren eine schädigende Wirkung ausüben. Zu denken wäre dabei an eine Stoffwechselstörung des Knorpels.

Wie schon erwähnt, wird der Gelenkknorpel als bradytrophes Gewebe durch die Synovia ernährt. Die Gelenkflüssigkeit ist ein Filtrat des Blutes mit zusätzlichen Sekreten der Zellen der Synovialmembran (13). Durch die Anwesenheit eines Blutergusses im Gelenk kommt es nun zu einer Synovitis. Nach dieser einmaligen Entzündung der Synovialis dürfte es noch zu keiner Ernährungsstörung des Gelenkknorpels gekommen sein. Durch die wiederholten Ergüsse allerdings kommt es zu der schon geschilderten allmählichen Hyperplasie der Synovialis mit wahrscheinlich verminderter Sekretionsleistung und ungenügendem Resorptionsvermögen (33). Daraus resultiert eine Ernährungsstörung des Knorpels. Er verliert seinen eukolloidalen Zustand und kann dadurch leicht der dyskolloidalen Austrocknung, der Depolymerisation und Degeneration verfallen.

len (13).

Eine weitere Möglichkeit der Gelenkknorpelschädigung bestände darin, daß bei Entzündungen im Gelenkraum wahrscheinlich aus der Synovialis Enzyme, spezielle Proteasen freigesetzt werden, die die Fähigkeit haben, Chondromukoproteide zu spalten, die für den Aufbau des Gelenkknorpels notwendig sind (23). Die zellulären Bestandteile der Synovia sind zum größten Teil Leukocyten. Bei einem Zerfall werden auch Proteasen freigesetzt, aber nicht in einem solchen Maße, daß dadurch eine Zerstörung des Gelenkknorpels vorkommen könnte (23, 37).

Weitere Untersuchungen galten dem gerinnungsphysiologischem Verhalten der Gelenkinnenflächen bei Hämophilen. Von Marx et al. (54) wurde festgestellt, daß sich die Oberflächenqualitäten der Innenflächen relativ gerinnungsneutral verhalten. Außerdem findet sich auch nach einer Verletzung nur eine geringe Thrombokinasabgabe. Überprüfungen der Thrombokinasaktivität der Gelenksinnenteile ergaben dementsprechend auch eine ganz geringe Aktivität in der Synovialis, der Gelenkkapsel und den Ligamenta cruciata sowie zwischen 0 und 2 - 4% schwankende Standardthrombokinasaktivitäten im Gelenkknorpel und Meniskus (54).

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß die Gelenksblutung eines Hämophilen nicht nur durch die mangelhafte Produktion von Blutthrombokinas gefördert wird, sondern bei den speziellen Verhältnissen der Gelenksinnenflächen auch durch die fehlende oder minimal vorhandene Gewebsthrombokinas. Man könnte sich weiterhin überlegen, ob diese geschilderten Befunde nicht einen Anhaltspunkt für die so charakteristischen und überwiegenden Gelenksblutungen darstellen.

Weitere Untersuchungsergebnisse der Innenflächen von Gelenken sprechen dafür, daß sie einen großen Gehalt an Fibrinokinas, dem Aktivator des Profibrinolysins beziehungsweise Plasminogens besitzen. Vor allem die Gelenkkapsel, die Synovialis und die Ligamenta enthalten sehr viel, der Gelenkknorpel da-

gegen gar keine Fibrinokinase (54). Es wird deshalb angenommen, daß der Knorpel selbst das Profibrinolysin aktivieren kann (37).

In Punktaten aus Kniegelenksergüssen fanden Marx et al. (54) eine starke Verminderung beziehungsweise gar kein Fibrinogen vor. Die an Fibrinogen verminderten Punktate zeigten aber interessanterweise im Gegensatz zum Venenblut bei der Methode nach Lee-White und im Thrombobelastogramm normale Gerinnungszeiten. Im Gegensatz zum Venenblut der Patienten fanden sich auch reichlich Fibrin(ogen)-Abbauprodukte und eine entsprechende Antithrombin-VI-Aktivität.

An Ergebnissen bei den Untersuchungen der Punktate ergaben sich noch ein erhöhter Bilirubingehalt und ein erniedrigter Hämatokritwert wohl als Folge der im Hämarthros vor sich gehenden Hämolyse. Es lagen auch die Gerinnungsfaktoren VIII, V und II unter den Aktivitäten des Venenblutes.

Die genannten Untersuchungsergebnisse sprechen nach Marx (54) dafür, daß im hämophilen Hämarthros eine langsame Koagulation abläuft. Parallel dazu findet durch den großen Fibrinokinasegehalt eine gesteigerte Fibrinolyse statt. Diese zwei Vorgänge scheinen so ineinanderzugreifen, daß in dem Gelenk sehr geringe Mengen oder gar kein Fibrin auftritt.

Es kann daraufhin auch weiter angenommen werden, daß im Hämarthros kaum Fibringerinnung auftritt, die eine Reizwirkung auf die Synovialis mit nachfolgendem latenten Entzündungszustand ausüben könnten und ein sekundärer Fibrosierungsprozeß im Gelenk nicht gefördert wird.

Durch den vermehrten Gehalt an Fibrinokinase wird verstärkt Fibrinolysin beziehungsweise Plasmin gebildet. Dieses kann nun, da es im Überfluß vorhanden ist, nicht nur Fibrin und Fibrinogen angreifen, sondern auch Proteinfasern (37). Dadurch könnte auch eine Zerstörung des Gelenkknorpels zustande kommen. Makroskopisch konnte ein solcher Befund allerdings nicht erhoben werden (54).

Außer dem proteolytischen Ferment Plasmin finden sich im Gelenk auch noch die Proteasen aus zerstörten Leukocyten. Diese könnten zusammen mit dem Plasmin womöglich einen Chondrolyseeffekt bewirken (37). Die Leukocyten sollen durch ihren intraartikulären Zerfall auch hauptsächlich zum Einsetzen der starken Fibrinolyse beitragen (54).

Der Sinn der Blutgerinnung besteht in dem Verschluß eines entstandenen Gefäßdefektes durch das sich bildende Fibrin. Damit aber nur das im Überschuß gebildete Fibrin von Plasmin abgebaut wird, existiert das Antiplasmin. Es kommt normalerweise in der Synovialflüssigkeit vor (37). Untersuchungen von Marx (54) ergaben nun, daß dieses Antiplasmin bei zwei untersuchten Kniegelenken auf ein Drittel der Venenserumaktivität abgesunken war. auch hierin wäre ein weiterer Faktor für die schon angeführte starke Fibrinolyse zu sehen.

VI. THERAPIE

a) Behandlung frischer Kniegelenksblutungen

Die heutige Therapie der Hämophilie beschäftigt sich vor allem mit der Verhinderung von körperbehindernden Schäden der multiplen Gelenkblutungen sowie der Behandlung von fortgeschrittenen Deformitäten. Diese Therapie konnte begonnen werden, nachdem entsprechend konzentrierte Präparate vorhanden waren, um den Faktor VIII-Spiegel anzuheben und damit der Gefahr einer Verblutung wirkungsvoll entgegenzutreten. Das Verblutungsrisiko besteht natürlich auch heute noch, vor allem bei Unfällen oder ähnlichem, wenn keine Möglichkeiten einer rechtzeitigen Behandlung gegeben sind. Auf Grund dieser Möglichkeit der Substitutionstherapie ist es nun von allergrößter Wichtigkeit, daß hämophile Kinder so früh wie möglich einer konsequenten Behandlung zugeführt werden, denn gerade in den ersten zwei Lebensjahrzehnten kommt es ja zur vollen Ausbildung einer Gelenkarthropathie. Wenn einmal die Krankheit bei einem Kleinkind bekannt ist, müssen vor allem die Eltern dahingehend unterrichtet werden, daß jeglicher Blutung Beachtung geschenkt werden muß, sei sie auch weniger ausgeprägt und nur gering schmerzhaft. Hierin liegt natürlich eine große Schwierigkeit, da es den Eltern oft schwer fallen wird, eine langsam beginnende Gelenkblutung rechtzeitig zu erkennen und wenn das Gelenk einmal vollgeblutet ist, wird sich bei manchen eventuell der Gedanke durchsetzen, daß es nun sowieso zu spät sei. Vor allem, da das Gelenk bei kleinen Kindern bald wieder gebrauchsfähig ist und Beeinträchtigungen der Beweglichkeit noch nicht festzustellen sind.

Mit den derzeitigen Möglichkeiten der Therapie soll es auch meist gelingen, nicht nur Gelenksdeformierungen zu verhindern, sondern schon bestehende soweit zu bessern, daß die Streckung des Beines und damit Stehen und Gehen wieder möglich werden (43).

Deshalb muß hier eine konsequente Aufklärung betrieben wer-

den, um dem Kind die Spätfolgen dieser Krankheit von vornherein zu ersparen.

Das Behandlungsziel jedes Kniegelenkergusses ist der schnellst mögliche Stillstand der Blutung und zwar sollte dieser ungefähr 1 - 2 Stunden nach Beginn der Blutung eingetreten sein (44). Es wird damit eine starke Blutfüllung des Gelenkes vermieden, die Schmerzen können im Rahmen gehalten beziehungsweise verhindert werden und der Erguß kann schnell resorbiert werden (42). Besonders die rasche Resorption ist für die Erhaltung der Gelenksfunktion der wichtigste Faktor, da eine längere Verweildauer zu den schon geschilderten Entzündungen und damit zur Gelenkschädigung führt. Wird jede Gelenkblutung schnell und sicher therapeutisch angegangen, so können selbst viele Ergüsse keine allzu große Schädigung hinterlassen (43).

Der Erfolg der angewendeten Therapie wird beim Kniegelenk durch die Umfangsverminderung angezeigt. Man soll daher, nach begonnener Substitutionsbehandlung, jeden Tag eine Umfangsmessung vornehmen, um einen Anhaltspunkt zu haben, ob die Resorptionsvorgänge eingesetzt haben. Bleibt der Umfang des Kniegelenkes gleich, so ist die Blutung noch nicht zum Stehen gekommen. Resorptionsvorgänge und Nachblutungen halten sich dann meist die Waage (42).

Ein sicherer und schneller Blutungsstillstand ist derzeit durch die Substitution mit Faktor VIII oder IX-Präparaten zu erreichen (47). Um diese Therapie erfolgversprechend anwenden zu können, ist die Kenntnis einiger grundlegender Fakten wichtig (44):

- a) Faktor VIII- oder IX-Mangel?
- b) der Schweregrad der Hämophilie
- c) die biologische Halbwertszeit des entsprechenden Antihämophilen Globulins
- d) der für die Blutstillung notwendige therapeutische Blutspiegel an Antihämophilen Globulin A oder B

- e) die Zeitspanne, über die dieser Blutspiegel erhalten werden muß
- f) die Konzentration an Faktor VIII oder IX in den zur Verfügung stehenden Präparaten

Der für die Blutstillung einer Kniegelenksblutung notwendige Blutspiegel soll 10 - 15% erreichen, während für große Blutungen und Operationen ein Spiegel von 50% nötig wird. Die Möglichkeit zu großen Operationen verbunden mit einer ausreichenden postoperativen Blutstillung ist unter dem Schutz der Präparate heutzutage vorhanden (11). Um ein Blutungsrecidiv zu vermeiden, wird nach jeweils ca. 8 Stunden bei der Hämophilie A und ca. 12 - 14 Stunden bei der Hämophilie B $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ der Anfangsdosis erneut infundiert, damit der erreichte Blutspiegel über 24 - 48 Stunden gehalten werden kann (43).

Die Substitutionspräparate, die derzeit zur Verfügung stehen, haben einen sehr unterschiedlichen Gehalt an Faktor VIII oder IX. Es muß deshalb vor jeder Substitution überlegt werden, ob der für eine Blutstillung notwendige Spiegel im Blut erreicht werden kann.

Die früher angewendete Therapie der Frischbluttransfusion ist heute nur noch indiziert, wenn auf Grund starker Blutungen eine Anämie besteht (75). Selbst wenn die Höchstmenge Frischblut infundiert wird (15 - 20 ml pro kg Körpergewicht des Patienten), die der Körper maximal gefahrlos vertragen kann, erreicht man damit höchstens einen Faktoranstieg von 2% (43). Das würde bei einem Patienten mit mittelschwerer Hämophilie noch zu keinem gesicherten Blutungsstillstand ausreichen. Bei der Therapie mit Frischblut muß auch mit der Gefahr einer Kreislaufüberlastung gerechnet werden (72).

Eine weitere Möglichkeit der Substitution ergibt sich mit Frischplasma. Mit diesem Mittel können Gelenkblutungen sicher zum Stillstand gebracht werden. Bei einer Dosierung von 15 ml Plasma pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten können damit Faktor VIII und IX Blutspiegel von 10 - 20%

erreicht werden (44). Allerdings muß Frischplasma bis zu 2 Stunden nach Abnahme verbraucht werden, da sich sonst bei längerer Lagerung die Aktivitäten der Faktoren schnell vermindern. Die Aktivität von Faktor VIII in Blutkonserven soll schon nach fünf Tagen nur noch höchstens 55% betragen (63). Im Gegensatz dazu können bei Hämophilie B bis zu 3 Wochen alte Plasmakonserven verabreicht werden, da der Faktor IX beziehungsweise seine inaktive Vorstufe lagerungsstabiler sind. In diesen Konserven ist dann noch ein Gehalt von 80% aktivierbarem Faktor IX. Wird Plasma gefriergetrocknet oder lyophilisiert, so kann es über Wochen und Monate gelagert werden (69).

Durch die kurze Haltbarkeit des Antihämophilen Globulins A sind der Anwendung von Frischplasma in der Therapie der Hämophilie A Grenzen gesetzt, da das Präparat im Moment einer akuten Gelenkblutung bei einem Hämophilen erst von der Blutbank bezogen werden muß und deshalb eine Vorratshaltung im jeweiligen Behandlungszentrum nicht möglich ist.

Das führt zur Herstellung von tiefgefrorenem Plasma, das sehr lange gelagert werden kann und dadurch jederzeit bei Auftreten einer Blutung zur Verfügung steht. Durch die Gefriertrocknung kommt es auch nur zu einem geringen Aktivitätsverlust des Antihämophilen Globulins (35). Dieses als "Antihämophile Plasma" im Handel befindliche Präparat soll bei Kühlschranktemperatur sogar bis zu 3 Jahren gelagert werden können (43). Mit diesem Präparat können, ebenso wie mit Frischplasma, die alltäglichen Blutungen, wie Gelenkblutungen, Muskelblutungen, Zahnblutungen und andere, sicher zum Stillstand gebracht werden. Zu einem therapeutisch wirksamen Blutspiegel von 10 - 20% benötigt man 15 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten, sowohl bei der Hämophilie A wie auch bei der Hämophilie B (44).

Um bei der Hämophilie A höhere Blutspiegel an Faktor VIII zu erreichen, etwa für kleinere Operationen, Zahnextraktionen, Frakturen, intraabdominelle Blutungen und anderes, werden heute Konzentrate des Antihämophilen Globu-

links A verwendet. Diese werden durch diverse chemische und physikalische Fällungsmethoden hergestellt. Sie enthalten außer dem Antihämophilen Globulin noch eine verschieden große Menge an Fibrinogen. Eine Herstellung eines reinen Antihämophilen Globulin-Konzentrates ist bis heute noch nicht gelungen (45).

Das älteste dieser Präparate ist die "Cohn-Fraktion I". Sie weist eine drei- bis achtfach höhere Faktor VIII-Konzentration gegenüber Normalplasma auf. Allerdins variiert die Faktor VIII-Aktivität von Packung zu Packung. Dies ist durch das Herstellungsverfahren bedingt, da das Antihämophile Globulin einer der labilsten Blutgerinnungsfaktoren ist (75). Deswegen ist es aber umso wichtiger, daß der genaue Gehalt an Faktor VIII auf der Packung angegeben wird, um eine Berechnung der benötigten Menge und des dadurch bedingten Anstiegs des Antihämophilen Globulin-Spiegels möglich zu machen. Es wird auch durch eine zu geringe Faktor VIII-Konzentration einer Packung der Kreislauf nur unnötig überladen, ohne daß der gewünschte Effekt erreicht wird. Außerdem kann dann nicht mehr in der genügenden Menge substituiert werden, um einen Blutungsstillstand zu erreichen (46).

Ein weiteres konzentriertes Faktor VIII-Präparat ist das "Kryopräzipitat". Es enthält eine gegenüber Normalplasma fünf- bis zwölffach höhere Antihämophilen Globulin-A-Konzentration (44).

Außer diesen zwei genannten fibrinogenreichen Präparaten sind auch noch Mittel mit weniger Fibrinogen im Handel, die allgemein als "Antihämophiles Globulin" bezeichnet werden. Hervorstechend ist momentan ein amerikanisches Präparat, "Antihämophiles Globulin Methode 4", das gegenüber Normalplasma eine dreißig- bis fünfundvierzigfache Faktor VIII-Konzentration erreicht (44).

Diese hochkonzentrierten Präparate werden heutzutage hauptsächlich bei großen Verletzungen und Operationen benützt, da sie teilweise noch nicht in genügender Menge hergestellt werden können und die Kosten einer Behandlung mit diesen Mitteln erheblich sind.

Neben humanem Antihämophilen Globulin A existieren auch Aufbereitungen dieses Gerinnungsfaktors aus tierischem Blut,

nämlich von Schwein und Rind. Zu den Vorteilen dieser Präparate gehört, daß Blut dieser Tiere in großer Menge zur Verfügung steht und es mehr Antihämophiles Globulin A enthält als beim Menschen. Man kann damit eine zwanzigfache Faktor VIII Konzentration erreichen (46). Diese Konzentrate haben allerdings den großen Nachteil, daß sie nur ein einziges Mal bei einem Patienten verwendet werden dürfen, da es zur Antikörperbildung gegen das Fremdeiweiß kommt. Die Behandlungsdauer darf 8 - 10 Tage nicht überschreiten, da es dann zu allergischen Reaktionen beziehungsweise zum anaphylaktischen Schock kommen würde. Müßte die Therapie dennoch fortgesetzt werden, so kann das Antihämophile Globulin-Konzentrat des anderen Tieres benützt werden, allerdings auch wieder nur für die angegebene Zeitdauer (45).

Aus dem Geschilderten wird deutlich, daß die Therapie mit tierischem Antihämophilen Globulin nur äußersten Notfällen vorbehalten bleiben muß. Es wird derzeit vorzüglich zur Behandlung einer Hemmkörperhämophilie benützt, da mit dem erwähnten "Antihämophilen Globulin Methode 4" schon höhere Faktor VIII-Konzentrationen erreicht werden können (35).

Zur Behandlung der Hämophilie B ist neben Frischplasma und tiefgefrorenem Plasma ein einziges angereichertes Präparat vorhanden, mit dem eine etwa zwanzigfache Faktor IX-Konzentration erreicht wird, womit auch schwere Operationen durchgeführt werden können (69). Dieses Präparat ist unter dem Namen "PPSB" (Prothrombin-Proconvertin-Stuart-Faktor-Antihämophilique B) im Handel.

Der Übersicht halber werden die derzeit wichtigen Substitutionspräparate in Tabelle 1 noch einmal zusammengefaßt dargestellt. Entsprechend der Einteilung der Substitutionsmittel in drei Gruppen nach der jeweiligen Faktor VIII- beziehungsweise -IX-Blutspiegelerhöhung können auch die verschiedenen Blutungslokalisationen diesen zugeordnet werden (siehe Tabelle 2).

Die Behandlung mit Substitutionspräparaten soll bei Auftre-

ten einer Blutung möglichst schnell eingeleitet werden. Nach Lechler (47) soll die Initialdosis von 10 - 20 ml Plasma pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten so rasch wie es die Kreislaufverhältnisse erlauben, infundiert werden, um einen möglichst hohen Blutspiegel der Faktoren zu erreichen. Wird die Blutung dadurch noch fast am Beginn gestoppt, so kann eine einmalige Infusion genügend sein. Dadurch wäre es auch möglich, einen Patienten ambulant zu behandeln und ihm danach bei einer Kniegelenksblutung noch ein paar Tage Schoonung zu verordnen. Die Fortführung einer Infusionstherapie mit einer Erhaltungsdosis von der Hälfte der Anfangsdosis wird von Lechler (47) nur bei schweren oder verschleppten Gelenksblutungen vorgenommen. Bei einem anderen Autor wird mit einer Initialdosis von 10 - 40 ml Plasma pro Kilogramm Körpergewicht begonnen und je nach der Schwere der Blutung soll sich die Erhaltungsdosis zwischen 4 - 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht bewegen (14).

Durch einen raschen Behandlungsbeginn können die Schmerzen im Kniegelenk des Hämophilen schnell geringer werden. Bei ausreichender Substitution stellen diese Präparate also auch ausgezeichnete Analgetika dar (47).

Eine offensichtliche Resorption des Ergusses mit Abschwellen des Kniegelenks tritt durchschnittlich schon nach 16 Stunden auf (43). Allerdings können die Schmerzen langsamer abklingen und die Ergußresorption sich verzögern, wenn das Gelenk nicht absolut ruhiggestellt wird.

Nach Landbeck (43) gelang es mit der Substitutionstherapie die Resorptionszeit eines Ergusses zu verkürzen, nämlich von früher 23 - 28 Tagen auf nur 4 Tage. Auch konnten auf Grund der Behandlung Beugekontrakturen und Gelenkdeformationen verhindert werden, es sei denn, die Patienten kamen erst spät zur Behandlung, als sich diese Gelenkschädigungen schon ausgebildet hatten.

TABELLE I

SUBSTITUTIONSMITTEL (nach Landbeck) (44)

Therapeutika	Faktor VIII- bzw. IX Konzentration	Dosierung
1) Für Faktor VIII- und Faktor IX-Blutspiegelerhöhungen um 10 - 20% =		
Frischplasma (nicht älter als 2 Std.)	1	15 ml/kg KG
Antihämophiles Plasma	1	15 ml/kg KG
2) Für Faktor VIII-Blutspiegelerhöhungen um 20 - 50% =		
Plasma Fraktion I (C o h n)	3 - 8	entsprechend Angabe des Herstellers
Kyropäzipitat	5 - 12	nach der Richtformel 1 E/kg = + 1,5 - 2% Faktor VIII-Anstieg
Antihämophiles Globulin Methode 4	30 - 45	nach der Richtformel 1 E/kg = + 1,5 - 2% Faktor VIII-Anstieg
Antihämophiles Globulin vom Schwein und Rind	bis 20	entsprechend Angaben des Herstellers Anwendung jeweils auf 7 - 10 Tage beschränkt.

Therapeutika

Faktor VIII- bzw. IX-Konzentration

Dosierung

3) Für Faktor VIII-Blutspiegelerhöhungen über 50% =

Kryopräzipitat

5 - 12

nach der Richtformel
1 E/kg = + 1,5 - 2%
Faktor VIII-Anstieg

Antihämophiles Globulin
Methode 4

30 - 45

nach der Richtformel
1 E/kg = + 1,5 - 2%
Faktor VIII-Anstieg

Antihämophiles Globulin
vom Schwein und Rind

bis 20

entsprechend Angaben
des Herstellers
Anwendung jeweils auf
7-10 Tage beschränkt.

4) Für Faktor IX-Blutspiegelerhöhungen um 20 - über 50% =

PPSB

bis 20

(Faktor II, VII, IX
X-Komplex)

nach der Richtformel
1 E/kg = + 1,5 - 2%
Faktor IX-Anstieg

TABELLE II

BLUTUNGSEREIGNISSE UND THERAPEUTISCH NOTWENDIGE BLUTSPIEGEL
AN FAKTOR VII- bzw. -IX (NACH LANDBECK) (44)

Blutungsereignis	notwendiger Blutspiegel	Dauer der Erhaltung des Blutspiegels
Gelenkblutungen	10 - 20 %	48 - 72 Stunden
Muskelblutungen		
Magen-Darm-Blutungen		
Bißverletzungen		
leichtere Verletzungen		
Blutungen in:		
M. iliopsoas	20 - 30 %	72 - 96 Stunden
Wadenmuskulatur		
Unterarmmuskulatur		
Zungenrund- und Mundboden- muskulatur		
Größere Verletzungen		
Kleinere Operationen (Zahnextraktion)		
intraabdominale Blutungen	30 - 50%	4 - 14 Tage bzw. bis Abschluß der Wundheilung
intrakraniale Blutungen		
intrathorakale Blutungen		
mittlere Operationen		
Frakturen		
Große Operationen	über 50 %	14 - 21 Tage bzw. bis Abschluß der Wundheilung

Die Behandlung der Hämophilen mit diesen Substitutionspräparaten ist aber auch durch Nebenwirkungen belastet. Als Ereignisse leichter Art kann man das gelegentliche Auftreten von Schüttelfrost, Nausea, Schwächegefühl, Fieber und Urtikaria betrachten, die bald nach Infusionsbeginn erscheinen, aber eine Unterbrechung der Behandlung nicht notwendig machen (72). Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind die Übertragung einer Hepatitis und das Auftreten eines Inhibitors gegen das Antihämophile Globulin (16). Trotz der Gefahr einer Serumhepatitis soll der Hämophile weiter behandelt werden, da man, um der drohenden Verkrüppelung zu entgehen, dieses Risiko in Kauf nehmen muß (47). Um diese Gefahr zu verringern, sollte eine Untersuchung auf Australia-Antigen bei Blutspendern durchgeführt werden.

Das Auftreten eines zirkulierenden Antikörpers stellt eine ernsthafte Komplikation dar. Bezüglich der Häufigkeit schwanken die Angaben in der Literatur sehr. Lechner (48) gibt anhand seines Patientenguts eine Zahl von 10% an. Da es aber nicht vorherzusehen ist, ob es bei entsprechender Therapie wirklich zur Bildung von Antikörpern kommt, wird das obige Prinzip der Bewahrung vor einem Verkrüppeltendasein auch hier obenan gestellt (47).

Anstelle der Substitutionsbehandlung von leichten und mittleren Blutergüssen wird von Jürgens (31) eine Therapie mit Antiphlogistika vorgeschlagen. Es werden dazu 600 mg Tanderil kombiniert mit Prednisolon verwendet. Prednisolon soll dabei die durch Tanderil bewirkte Hemmung der Plättchenaggregation verhindern. Bei der Behandlung mit diesen zwei Medikamenten verzeichnete Jürgens einen guten antiphlogistischen, anästhetischen und resorptionsfördernden Effekt, selbst bei einer frischen Blutung, der sich in keiner Weise von den Ergebnissen der Substitutionstherapie unterscheidet. Zu Magenblutungen, an die man auf Grund der schädigenden Wirkung der Medikamente auf die Schleimhäute denken könnte, kam es selbst bei Langzeitbehandlung nicht.

Als wichtigste Maßnahmen neben der Substitutionsbehandlung hat sich Bettruhe und absolute Ruhigstellung des Gelenks bewährt (28). Zur Frage der Lagerung des Kniegelenkes werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten vorgeschlagen.

Hubensdorf (28) und Landbeck (43) schlagen eine Ruhigstellung des Knies durch eine dorsale Gipsschiene vor. Diese wird in der Entspannungsstellung des Gelenkes, in mittlerer Beugelage, angelegt. Sie gestattet auch eine fortwährende Überwachung des Schwellungszustandes des Kniegelenks und bewirkt meist ein rasches Nachlassen der Schmerzen, also eine schnellere Resorption des Ergusses. Zirkuläre Gipsverbände sollen zu Anfang der Blutung nicht verwendet werden, da sie die Überwachung verhindern (28). Wenn ein merklicher Rückgang der Schwellung festzustellen ist, soll von der Beugelage möglichst schnell zur Streckstellung übergegangen werden. Die jeweils erreichte Position wird dann durch neue Gipsschienen gehalten. Landbeck (43) empfiehlt zusätzlich dazu, beim allmählichen Übergang in die Streckstellung mit isometrischen Spannungsübungen, vor allem des musculus quadriceps, zu beginnen, um der Entwicklung von Beugekontrakturen und Muskelatrophien entgegenzuwirken. Dadurch soll vor allem auch noch die Ergußresorption beschleunigt werden und Schrumpfungsvorgänge der Gelenkkapsel und des perikapsulären Gewebes vorgebeugt werden.

Da es aber durch diese krankengymnastischen Übungen nur sehr langsam gelingt, die Muskelatrophie zu beseitigen, wird neuerdings von Landbeck (43) eine frühzeitige volle Belastung des betroffenen Beines befürwortet. Dabei wird das Kniegelenk nach vollständiger Resorption, ungefähr zwischen dem 3. - 7. Tag nach Auftreten der Blutung, in fixierter Streckstellung mit einer Gipshülse versehen. Der Patient kann dann, nach ersten Gehversuchen, entlassen werden. Nach weiteren 3 Wochen wird der Gips entfernt und die Beugefähigkeit des Kniegelenks durch krankengymnastische Übungen und normale Belastung wiederhergestellt. Bei die-

ser Behandlungsmethode konnten gravierende Atrophien nicht festgestellt werden und schon vorhandene konnten gebessert werden. Rezidivblutungen traten nur in 2 von 192 behandelten Fällen auf.

Gegenüber diesem erörterten Vorgehen bei Kniegelenksblutungen wird von Lechler (47) und Schmitz, Süssenbach (68) befürwortet, zu Beginn des Ergusses den Patienten die ihm angenehmste und schmerzloseste Lagerung vornehmen zu lassen, um damit auch einem Blutungsrezidiv vorzubeugen. Erst später soll eine funktionsgerechte Lagerung angestrebt werden. Gipsschienen werden dazu von Lechler (47) kaum verwendet. Von Schmitz, Süssenbach (68) wird eine Lagerung des Knies auf einer oberarmdicken Gummirolle vorgeschlagen. Dadurch könnte eine genügende Entspannung erreicht werden. Die Lagerung des Beines auf einer Braun'schen Schiene wird abgelehnt, da das Kniegelenk dann zwar entspannt gelagert ist, die Hüfte aber vermehrt durch Kontrakturen gefährdet wird. Eine frühzeitige Bewegungstherapie ungefähr zwischen 2. - 5. Tag wird befürwortet. Bei den passiven Übungen sollen Analgetika und eventuell Substitutionspräparate gegeben werden. Durch isometrische Spannungsübungen soll der Patient selbst zur Atrophieprophylaxe beitragen. Massagen werden von Schmitz et al. (68) abgelehnt, da es dadurch zu Weichteilblutungen kommen könnte. Die freie Beweglichkeit des Gelenkes soll bei dieser Behandlungsmethode nach ungefähr 14 - 18 Tagen wiederhergestellt sein.

An weiteren Maßnahmen zur Behandlung des akuten Blutergusses werden Kompressionsverbände und Kühlung angewendet. Ob sich durch dieses Vorgehen eine Verminderung der Blutungsneigung erreichen läßt, wie von Hubenstorf (28) angeführt wird, erscheint fraglich. Wahrscheinlich handelt es sich doch nur um eine vom Patienten empfundene angenehme Linderung der Beschwerden. Als Ersatz für die im vorangehenden Teil geschilderte Behandlung dürfen diese Maßnahmen auf keinen Fall betrachtet werden (47).

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, daß die Anwendung von warmen Umschlägen oder Rotlicht und heparinhaltenen Salben um eine raschere Ergußresorption zu erreichen, beim hämophilen Hämarthros kontraindiziert ist (44). Diese Maßnahmen würden eine vermehrte Durchblutung des Gelenkes fördern und damit die Gefahr eines Blutungsrezidivs heraufbeschwören.

Die oft sehr großen Schmerzen der Hämophilen müssen mit starken Analgetika behandelt werden, so lange durch die Substitutionstherapie noch keine Schmerzlinderung eingetreten ist. Zu vermeiden sind grundsätzlich Salicylate, da sie durch Senkung des Prothrombinspiegels die Blutungsneigung erhöhen können und außerdem die Magenschleimhäute schädigen, wodurch es zu Blutungen kommen kann (44, 72).

Außer diesen Nebenwirkungen haben die Salicylate, wie z.B. Aspirin und Aspirinmischpräparate und auch andere Präparate wie Indomethazin, Phenylbutazon und Novalgin bei normaler therapeutischer Dosierung eine hemmende Wirkung auf die Thrombocytenaggregation (59).

Bei Anwendung dieser Medikamente kann man neben der ererbten Blutungsbereitschaft eventuell noch eine zusätzliche Blutungsmöglichkeit induzieren, da sich dieser Nebeneffekt durch eine erheblich verlängerte Blutungszeit bemerkbar macht.

Bei dem antiphlogistischem Cortisonpräparat "Urbason" sowie den Analgetika "Valeron", "Fortral" und "Develin retard" konnte von Marx und Murr (59) keine signifikante Wirkung auf die Thrombocytenaggregation festgestellt werden, womit diesen Medikamenten nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen bei Hämophilie unbedingt der Vorzug gegeben werden sollte.

Zusätzliche therapeutische Möglichkeiten neben Substitution und Ruhigstellung sind die Gabe von Antifibrinolytica und Corticosteroiden.

Die Wirksamkeit von Fibrinolyse-hemmenden Medikamenten wie Epsilon-Aminokapronsäure ist derzeit noch sehr umstritten

(72). Beschränkte Anwendung können diese Mittel bei Zahnextraktionen, Operationen und Magen- Darmblutungen finden (43). Eine absolute Kontraindikation ist die Hämaturie, da es dabei durch Blutkoagel zu einer Abflußbehinderung in der Niere kommen kann, wodurch Nierenkoliken ausgelöst werden können (5).

Corticosteroide finden nach Aussage von Landbeck (44) derzeit vor allem in zweierlei Hinsicht Anwendung. Einmal als Zusatz bei der Substitutionstherapie in einer Dosierung von 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht i.v., um eventuell allergische Nebenwirkungen einzudämmen und zum anderen, um nach Gelenkblutungen bei Wiederbelastung erneute Ergüsse zu verhindern. Dazu sollen über 4 - 7 Tage 0,5 - 1 mg pro Kilogramm täglich eingenommen werden. Auf Grund der schon erwähnten magenschleimhautschädigenden Wirkung ist bei diesen Präparaten in Hinsicht auf eine Langzeitbehandlung größte Vorsicht geboten.

Ein sehr umstrittenes Problem ist auch heute noch die Frage der Gelenkpunktion. Schwierigkeiten entstehen dadurch, daß großkalibrige Punktionsnadeln verwendet werden müssen, um überhaupt einen Effekt zu erzielen (47). Durch diese großen Kanülen werden aber wieder erhebliche Verletzungen gesetzt. Auch besteht die große Gefahr, daß es zu einer Infektion des Gelenkes kommt (51). Von Landbeck (43) wird angeführt, daß bei Punktionen auf Grund von im Gelenk ablaufenden Gerinnungsvorgängen meist auch nicht genügende Mengen aspiriert werden können, um eine hinreichende Entleerung herbeizuführen. Eine Punktion unter dem Schutz von Substitutionspräparaten durchzuführen, um die Gefahr des Nachblutens zu verhindern, zeitigt sicherlich auch fraglichen Erfolg, da das Absaugen des Blutes durch Koagelbildung behindert werden dürfte.

Durch die Punktion eines vollgebluteten Kniegelenkes kann allerdings eine schnelle Schmerzlinderung herbeigeführt werden. In Hinsicht darauf sind von Marx (51) auch einige Punktionen vorgenommen worden. Durch Substitutionstherapie

und Ruhigstellung wird eine Verminderung der Schmerzen zwar langsamer erreicht, aber doch immer noch so rasch, daß nach Lechler (47) eine Punktion unnötig ist.

Von De Palma (9) werden allerdings bei jeglichen Gelenkblutungen Punktionen durchgeführt. Zusätzlich wird dann noch 0,5 - 1 ccm Hydrocortison in das Gelenk injiziert. Anschließend wird das Gelenk mit einer Kompressionsbandage versehen und danach werden, eventuell auch ohne diese Bandage, wenn die Blutung unter Kontrolle steht, aktive Bewegungsübungen begonnen, um eine schnellere Resorption des Restblutes zu erreichen und Kontrakturen der Gelenkkapsel sowie des perikapsulären Gewebes zu verhindern. Bei Durchführung der Punktionen unter strengster Asepsis wurden von De Palma (9) bisher noch keine ungünstigen Folgezustände beobachtet.

b) Therapie der Folgezustände

Die Behandlung der Spätschäden der Hämophilen hat grundsätzlich die weitestgehende Remission der aufgetretenen Gelenkveränderungen zum Ziel. Kann eine vollständige Wiederherstellung der Gelenkfunktion nicht erreicht werden, so sollte es wenigstens möglich sein, eine genügende Steh- und Gehmöglichkeit ohne orthopädische Hilfsmittel zu erlangen. Die Rückbildung der entstandenen Beugekontrakturen nimmt immer einen längeren Behandlungszeitraum in Anspruch. Zum Teil können Jahre vergehen, in denen lange Liegezeiten in Kauf genommen werden müssen, ehe eine genügende Remission erreicht wird (36).

Bei der Behandlung der Patienten müssen einige grundsätzliche Regeln beachtet werden. Die Therapie darf dem Hämophilen niemals Schmerzen verursachen. Das würde zu reflektorischen Muskelverspannungen führen. Man muß deshalb bei der Anwendung von Korrekturmethode immer versuchen unter der Schmerzschwelle zu bleiben. Die Anwendung von Analgetika, um diesen Schmerz auszuschalten wäre falsch, da dann der Patient nicht mehr berichten kann, ob ein Druckschmerz an hervorstehenden Knochenteilen oder ein Gelenkschmerz

aufgetreten ist (30). Zu der Frage, ob während der jeweiligen Korrekturmethode eine Substitutionstherapie durchgeführt werden soll, meint Jordan (30), daß man dieses vom Allgemeinzustand des Patienten beziehungsweise seiner Blutgerinnungszeit abhängig machen sollte. Von Kurme (36) wurde keine Substitution durchgeführt und es stellte sich auch heraus, daß diese nicht nötig war, da es zu keinen Nachblutungen kam. Auch von anderen Autoren konnten Nachblutungen nicht festgestellt werden (9, 28).

Fortgeschrittene Beugekontrakturen des Kniegelenks werden derzeit mit der Quengelmethode behandelt. Bei verhältnismäßig frühen Kontrakturstadien mit geringerer Muskelatrophie, wobei der Beugewinkel nicht größer als 30 Grad sein soll, wird mit krankengymnastischen Übungen eine Wiederherstellung angestrebt (36). Es werden dabei im einzelnen isometrische Spannungsübungen um die bestehende Atrophie zu bessern, aktive und passive Bewegungsübungen gegen einen dosierten Widerstand und Dehnungsübungen durchgeführt. Bei den Dehnungsübungen wird eine Gewichtsbelastung des Fußes, zum Beispiel durch einen Sandsack, in Bauchlage des Patienten oder eine Belastung des Kniegelenks bei Rückenlage vorgenommen (43). Nach dem jeweiligen Abschluß der Behandlung wird eine entsprechend fixierende Lagerung des Beines auf einer Schiene vorgenommen, um die erreichte Streckstellung zu erhalten. Wenn die maximal mögliche Streckung erreicht ist, soll zur Verhütung einer erneuten Kontrakturstellung eine Gipshülse für 4 - 6 Wochen angelegt werden und in dieser Zeit das Bein voll belastet werden. Anschließend wird dann noch für die Schlafperioden eine Lagerung des Gelenkes auf einer Gipsliegenschale vorgenommen. Kontrakturerezidive würden sich ohne die Gipshülse sehr oft ausbilden, da die Muskelatrophie nicht so schnell zu beseitigen ist, wie die Beugekontraktur des Kniegelenks (43).

Bei Anwendung der Quengeltechnik für fortgeschrittene Deformitäten müssen lange Liegezeiten in Kauf genommen und viel Geduld vom Patienten aufgebracht werden. Die Quengelmethode

wird bei schon länger bestehenden Kontrakturen angewendet, bei denen der Beugewinkel von 30 Grad überschritten wird (36). Es werden hierbei aber auch je nach Grad der Stellungsanomalie zwei verschiedene Behandlungsvarianten unterschieden. Wenn hauptsächlich eine Beugekontraktur ohne oder nur mit minimaler Subluxationsstellung vorliegt, behandelt man diese Deformität durch manuelles stufenweises Quengeln (43). Mit dieser Quengeltechnik verändert man den Streckungsgrad des Kniegelenkes in regelmäßigen Abständen, eventuell ein- dreimal die Woche, bis der gewünschte Grad der Korrektur, meist 165 Grad Streckung, erreicht ist. Es wird dazu ein zirkulärer Gips vom Fuß bis zur Leiste angelegt, aus dem nach ausreichender Trocknung im Bereich der Patella ein keilförmiges Stück herausgeschnitten wird und im Bereich der Kniekehle der Verband quer aufgesägt wird. Der Beingips wird dann noch durch zwei schmale Stege links und rechts am Knie zusammengehalten (30). Das Gelenk kann nun manuell gedehnt werden. Der Patient darf dabei allerdings keine Schmerzen verspüren. Nach Jordan (30) ist es gewöhnlich möglich, bei einer Sitzung wenigstens eine Korrektur von 5 Grad zu erreichen. Nach erfolgter Aufdehnung wird in den nunmehr vergrößerten Kniekehlenpalt ein Stück Kork eingelegt, um die erreichte Streckung zu erhalten. Dann wird der Spalt mit Watte ausgefüllt und bis zum nächsten Quengeln mit einer Gipsbinde verschlossen (28). Erneute Gelenksblutungen können durch die rasche Ruhigstellung nach der Behandlung verhindert werden. Die Behandlungsdauer bei dieser Methode schwankt zwischen 3 - 6 Wochen (43).

Für stärkere Stellungsanomalien mit ausgeprägter Subluxationsstellung der Tibia und Achsenabweichung des Unterschenkels wird die Methode des stufenlosen Quengelns verwendet (43). Auch hierzu wird ein hoher Beingips angelegt, der dann in Höhe des Kniegelenkes zirkulär durchtrennt und etwas ausgeschnitten wird (28). Die beiden Gipsanteile werden gelenkig miteinander verbunden, wobei genau auf die Stellung der Achse zueinander geachtet werden muß und den Kräften, die auf

diese wirken (30). Von Landbeck (43) wird dazu eine Apparatur benützt, bei der zwei am Oberschenkel eingegipste Schienenhügel durch eine sogenannte "endlose Schraube" mit dem Unterschenkelgips verbunden sind und dadurch gut dosierbare Kräfte zur Dehnung des Kniegelenks ausgeübt werden können. Mit dieser Apparatur kann nicht nur eine Streckung erreicht werden, sondern auch Achsenabweichungen des Unterschenkels und die Subluxationsstellung können zum Teil beeinflusst werden. Eine vollständige Behebung der Subluxation konnte allerdings mit dieser Methode nicht erreicht werden (9, 36).

Wenn schwerste Fehlstellungen bestehen, dauert die Streckung des Kniegelenkes sehr lange Zeit. Dabei wird jeden Tag die Schraube des Quengelapparates um eine volle Umdrehung weitergedreht. Man kann sie nicht sehr viel schneller verstellen, da die Behandlung dem Patienten sonst Schmerzen verursachen würde und das Risiko erneuter Blutergüsse größer werden würde. Durch die langsame Korrektur können sich die Gewebe der Kniekehlenregion, vor allem Gefäße und Nerven, an die veränderte Situation anpassen (30). Liegen sehr schwere Deformierungen vor, so kann man nicht erwarten, daß diese durch die Behandlung vollkommen behoben werden. Der wesentliche Effekt, der erzielt werden kann, ist eine Stellungsverbesserung mit guter Geh- und Stehfähigkeit des Beines (28).

Um dieses Ergebnis zu erhalten und vor Kontrakturrezidiven zu schützen, ist eine sehr lange Nachbehandlungszeit notwendig. In dieser Zeit müssen orthopädische Stützapparaturen getragen werden, die den jeweiligen individuellen und anatomischen Bedürfnissen des Hämophilen angepaßt werden. Es darf durch solche eine Apparatur nicht ein zu großer Druck auf eine Stelle des Beines ausgeübt werden, da es sonst allein dadurch wieder zu subkutanen oder intramuskulären Blutungen kommen kann. Ebenso muß darauf geachtet werden, daß eine solche Stütze dem Bein einen festen Halt verleiht, da ein leichtes Verrutschen womöglich eine erneute Blutung

verursachen kann (30).

Landbeck (43) empfiehlt für Patienten, die durch abgestuftes Quengeln behandelt wurden, eine Gipshülse um das Knie für einen Zeitraum von 4 - 6 Wochen, verbunden mit aktiven Bewegungsübungen und Krankengymnastik, um die Muskelatrophie zu beseitigen. Anschließend sollen Beugeübungen vorgenommen werden, während in der Nacht das Knie noch auf einer Liegeschale gelagert wird.

Bei Patienten, bei denen durch stufenloses Quengeln eine Streckung des Kniegelenkes erreicht wurde, sollen lederne Stützapparate verwendet werden. In diese sind im Bereich der Gelenke Scharniere eingebaut, die durch Arretierung eine vollständig gestreckte Beinhaltung ermöglichen beziehungsweise in späteren Stadien durch Freigabe dieser Scharniere auch eine Beugung gestatten. Die Patienten laufen mit diesen Apparaten bei maximaler Beinstreckung und gleichzeitiger krankengymnastischer Behandlung so lange, bis sich die Muskelatrophie zum großen Teil zurückgebildet hat. Ab dann soll das Kniegelenk auch gebeugt werden, um wieder zu einer ausreichenden Gelenkbeweglichkeit zurück zu finden. Die Behandlungsdauer kann einige Jahre in Anspruch nehmen (36).

Landbeck (43) führte diese Behandlung mit der Quengeltechnik bei 7 Patienten durch. Bei den Patienten handelte es sich um Kinder mit unterschiedlich starker Kniegelenksarthropathie. 5 Kinder waren vor Therapiebeginn an den Rollstuhl gefesselt, bei 4 Patienten waren beide Gelenke befallen. Nach einer Behandlungszeit von 3 bis 7 Monaten konnte bei allen Patienten eine Streckung des Kniegelenkes erreicht werden.

Jordan (30) konnte mit dieser Therapie folgende Ergebnisse erreichen:

- a) von 21 bettlägerigen Patienten zum Zeitpunkt der ersten orthopädischen Untersuchung sind 19 mit 1 oder 2 Hilfsmitteln wieder frei beweglich, während 2 Patienten mit 1 oder 2 Hilfsmitteln, meist Schienen oder ähnlichem,

- sich wieder am Stock fortbewegen können.
- b) Von 8 Patienten, die sich nur noch im Rollstuhl fortbewegen konnten, sind 5 mit 1 oder 2 Hilfsmitteln wieder frei beweglich; 1 Patient kann mit Hilfe des Stockes laufen.
 - c) Von 18 Patienten, die zur Zeit der ersten Untersuchung auf Krücken angewiesen waren, sind 3 vollkommen frei beweglich, 14 Hämophile benützen 1 oder 2 Hilfsapparate und einer kann wieder am Stock gehen.
 - d) Von 7 Patienten, die zum Laufen dauernd einen Stock benötigten, sind 2 soweit in der Lage, sich ohne Hilfsmittel fortzubewegen und 5 benützen zusätzlich 1 oder 2 Hilfsmittel.
 - e) Von 2 mit Schwierigkeiten gehfähigen Patienten können sich beide wieder mit Hilfsmitteln frei fortbewegen.

Zusammengefaßt konnten von Jordan mit der Quengeltherapie bei insgesamt 55 Patienten von 22 schwerstbehinderten und total verkrüppelten Hämophilen 19 mit Hilfsmitteln vollständig rehabilitiert werden und 3 konnten soweit gebracht werden, daß sie wieder am Stock gehen konnten.

In neuerer Zeit werden auch Korrekturoperationen zur Stellungsverbesserung bei stark deformierten Kniegelenken durchgeführt. Diese wurden möglich, nachdem hochkonzentrierte Faktor VIII- und IX-Präparate zur Verfügung standen (9). Nach Meinung anderer Autoren (28, 36) kann man aber auf Operationen verzichten, da die erzielten Erfolge sich von denen der konservativen orthopädischen Therapie in keiner Weise unterscheiden. Außerdem ist die Mortalität bei diesen Operationen sehr groß. Sie wird in Statistiken mit 20% angegeben (28).

c) Synovektomie

Unter der Synovektomie versteht man die möglichst radikale operative Entfernung der Synovialmembran im Kniegelenk. Diese Operation wird heute vor allem als Präventiv- und Palliativmaßnahme bei der Behandlung der chronischen Polyarthrititis verwendet (76).

Neuerdings findet diese Methode nun auch in der Behandlung der Hämophilen Verwendung.

Von Storti et al. (71) wurden 15 Synovektomien durchgeführt. Bei 11 Patienten wurde jeweils ein Knie operiert, bei 2 Patienten beide. In den ersten beiden operierten Fällen traten Schwierigkeiten durch eine ungenügende Blutstillung auf. Bei den weiteren Operationen konnte durch zusätzlichen Gebrauch von Antifibrinolytica eine ausreichende Hämostase erreicht werden. Die mangelnde Blutgerinnung bei den ersten zwei Operationen führte Storti auf eine ungünstige Beeinflussung der lokalen Hämostase durch einzelne intraartikuläre Gewebsanteile zurück. In Analogie zu den Ergebnissen von Marx und Alebueh (54) nimmt Storti an, daß in den intraartikulären Geweben des Kniegelenks ein geringer Thrombokinasagehalt vorhanden ist und gleichzeitig durch einen erhöhten Fibrinokinasegehalt eine gesteigerte Fibrinolyse abläuft. Diese Ergebnisse scheinen sich durch die Erfolge bei den danach ausgeführten Operationen zu bestätigen, bei denen Antifibrinolytica verwendet wurden.

Das von Storti (71) verwendete Behandlungsschema für eine genügende Blutstillung beinhaltetete:

- 1) Intraartikuläre Applikation von Trasylol in der Endphase der Operation.
- 2) Verabreichung von Antifibrinolytica, wie Epsilon-Amino-Kapronsäure, ab einen Tag vor der Operation bis 3 - 4 Wochen danach. Die Dosierung richtete sich nach den objektiven und subjektiven Symptomen, wie etwa das Auftreten von Fieber, starken Schmerzen, Ödemen und entzündlicher Rötung der Operations-

wunde, die an dem operierten Gelenk feststellbar waren.

- 3) Infusion von tiefgefrorenem Plasma in einer Dosierung von 8 - 10 ml pro Kilogramm pro Tag. Die Plasmabehandlung begann 1 Tag vor der Operation und wurde nie länger als bis zum 10. postoperativen Tag weitergeführt.

Unter der Therapie mit Antifibrinolytica konnten von Storti keine gefährlichen Nebenwirkungen, wie etwa die schon erwähnte Nierenschädigung, beobachtet werden.

Bei Verwendung des dargestellten Therapieschemas traten keine Komplikationen durch Nachblutungen auf. Dadurch ist der Zeitraum nach diesen Operationen bei hämophilen Patienten nach Storti vergleichbar mit dem von synovektomierten Patienten mit normaler Blutgerinnung.

Erste Bewegungsübungen mit den operierten Gelenken konnten am 12. - 15. postoperativen Tag durchgeführt werden.

Bei den 13 operierten Patienten waren vor dem Eingriff häufige Kniegelenksblutungen die Regel und es hatten sich verschieden starke Kontrakturstellungen ergeben. Nach der Synovektomie traten in den operierten Gelenken keine neuen Blutergüsse auf, wobei der Beobachtungszeitraum im Durchschnitt fast 1 Jahr betrug. Bei den Patienten wurde auch 1 Jahr oder mehr nach der Operation eine vollständige Streckung des Kniegelenks mit teilweise noch etwas behinderter Beugung erreicht.

Bei allen Synovektomierten zeigte sich eine deutlich Abnahme der Anzahl und des Ausmaßes der Blutungsereignisse sowohl in anderen Gelenken wie auch bei extraartikulären Blutungen. Wenn Gelenksblutungen auftraten, waren sie nicht sehr stark und bereiteten nur geringe Schmerzen. Es kam auch zu einer spontanen, schnellen Resorption, so daß sich die Infusion von Substitutionspräparaten erübrigte.

Auf Grund dieser Ergebnisse sieht Storti (71) die Hypothese bestätigt, wonach eine bestehende hämophile Arthropathie einen ungünstigen Einfluß auf die Anzahl und die Stär-

ke von Blutungen ausübt.

Eine Synovektomie sollte nach Meinung von Storti auch so früh wie möglich durchgeführt werden, ehe ernsthafte Veränderungen an Knorpel und Knochen feststellbar sind.

d) Selbstbehandlung der Hämophilen

Mit der Behandlung hämophiler Blutungen durch Substitutionspräparate in den entsprechenden Kliniken, war vor über 10 Jahren ein großer Schritt in Richtung auf eine Verbesserung der Lebensumstände der Patienten getan.

In letzter Zeit ist nun noch zusätzlich ein neues Behandlungsprogramm aufgenommen worden. Es handelt sich um den ersten Versuch, eine Behandlung der Blutungsereignisse mit Substitutionsmitteln vom Patienten selbst in seiner Wohnung ausführen zu lassen.

Diese Therapiemethode ist begonnen worden, um die Zeitspanne vom Auftreten der Blutung bis zu ihrer entsprechenden Behandlung zu verkürzen. Es wurde nämlich festgestellt, daß bei Patienten, die große Entfernungen, 50 km und mehr, zum nächsten Behandlungszentrum zurücklegen mußten, vermehrt Kniegelenksarthropathien zu beobachten waren als bei den Hämophilen, die nahe dabei wohnen (43).

Im Laufe seines Lebens lernt der Hämophile es meist sehr gut, eine beginnende Blutung an bestimmten Symptomen, wie Kribbeln und langsam beginnende Schmerzen, zu erkennen und sich dann sofort adäquat zu behandeln, um den Gelenkversteifungen vorzubeugen (12).

Die Methode wurde erstmalig 1968 von Franklin (18) eingeführt und wird inzwischen auch an einigen deutschen Behandlungszentren angewendet. Mit den betroffenen Patienten beziehungsweise bei Kleinkindern mit den Eltern, werden Kurse abgehalten, in denen eine genaue Unterweisung im Gebrauch der Präparate und der Venenpunktion erfolgt. Voraussetzung dafür sind natürlich einigermaßen gute Venenverhältnisse des Patienten. Die Kurse erstrecken sich meist über 8 - 12 Sitzungen (4).

In das Programm können hämophile Kinder ab 4 Jahren aufgenommen werden, bei denen dann allerdings ein Elternteil oder Geschwister angelernt werden müssen. Ab 12 Jahren kann vom Patienten eine Selbstinfusion begonnen werden, da dann meist das notwendige Verständnis für die diversen Handgriffe sowie für die Beachtung der Sterilität vorhanden ist (20).

Von Brackmann (4) werden einige Punkte aufgeführt, auf die bei der Unterweisung der Patienten hingewiesen werden muß:

- 1) Rechtzeitige Erkennung einer Blutung
- 2) Charakteristische Symptome und Therapiemöglichkeiten bei Auftreten von allergischen Reaktionen
- 3) Erlernen der Handgriffe zur Applikation der Substitutionspräparate

Von Franklin (18) wurden 74 Patienten in das Heimselbstbehandlungsprogramm aufgenommen. Es stellte sich heraus, daß auf Grund der Selbstinfusion das Zeitintervall von Blutungs- bis Therapiebeginn von 24,2 Stunden bei Klinikbehandlung auf 6,8 Stunden bei Heimbehandlung gesenkt werden konnte. Dadurch wurden natürlich auch die Liegezeiten der Patienten und die Abwesenheit von Schule oder Arbeitsplatz enorm verkürzt.

Bei einer Hüftgelenksblutung zum Beispiel von im Mittel 7,45 Tagen bei Klinikbehandlung auf 2,55 Tage bei Selbstversorgung. Auch wird von Franklin (18) angeführt, daß der Kostenaufwand der Behandlung gesenkt werden kann, da bei sofortiger Therapie geringere Mengen an Substitutionsmitteln benötigt werden.

Diese ausgezeichneten Ergebnisse werden von anderen Autoren, die das Behandlungsprogramm übernommen haben, bestätigt (4, 20). Die unangenehmen Nebenwirkungen der Substitutionstherapie, wie allergische Reaktionen, Serumhepatitiden und Hemmkörperproduktionen, wurden von keinem der Autoren beobachtet (12, 18, 20).

Von Egli (12) wird auch auf die positiven psychischen Er-

folge hingewiesen, die bei den Patienten festgestellt werden konnten. Bisher brachte jegliche Entfernung von ihrem Behandlungszentrum eine zusätzliche Gefahr mit sich. Nun fühlten sich die Hämophilen in ihrer Bewegungsfreiheit nicht mehr dermaßen eingeschränkt. Sie konnten Reisen unternehmen und Urlaube planen. Mit dem Heimselbstbehandlungsprogramm gelingt es also einmal mehr, die Hämophilen in die gesunde Umwelt einzugliedern.

e) Milztransplantationen

In den letzten Jahren wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, den Ort der Synthese des Antihämophilen Globulins zu lokalisieren. Es wurde angenommen, daß ein spezielles Organ im Körper des Menschen diese Leistung vollbringt. Da die Hämophilie nicht nur bei Menschen existiert, sondern in einer sehr ähnlichen Form auch bei Hunden vorkommt, wurden von amerikanischen Ärzten isolierte Organe dieser Tiere für Durchströmungsversuche verwendet. Es stellte sich heraus, daß besonders von der Milz eine erhebliche Menge Antihämophilen Globulins freigesetzt wird (24).

Daraufhin wurden Milztransplantationen bei Hunden vorgenommen, wobei sich ein Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität beobachten ließ. Diese Versuche konnten allerdings wegen Abstoßungsreaktionen nicht über einen längeren Zeitraum verfolgt werden. Trotzdem erlauben die Ergebnisse dieser Experimente die Aussage, daß die Milz als Speicher für Antihämphiles Globulin wohl in Frage kommt, jedoch daß transplantierte Organe keine Syntheseleistung vollbringen können (57).

Die gleichen Versuche wurden danach mit der Leber angestellt. Es ergab sich dabei ein offensichtlicher Anstieg des Antihämophilen Globulins über einen langen Zeitraum (24). Diese Experimente sprechen dafür, daß eher in der Leber eine gewisse Syntheseleistung vollbracht wird. Wiederum scheint die Leber aber nicht der einzigste Syntheseort zu sein, da nach Untersuchungen von Webster und Mitarbeitern (zitiert

nach Müller - Berghaus, (57)) bei Transplantationen der Leber eines hämophilen Hundes auf ein gesundes Tier, die Faktor-VIII-Aktivität nie unter einen Grenzwert von 14% abfiel. Die Leber als Syntheseort und die Milz als Speicherorgan sind demnach scheinbar so miteinander verbunden, daß von der Leber ein oder mehrere Faktoren freigesetzt werden, die vor allem in der Milz zu Faktor-VIII-Aktivität überführt werden können. Eine Therapiemöglichkeit bestände also in einer Leber- und Milztransplantation oder in der Transfusion von zellulären Leber- und Milzsuspensionen (57).

Totalendoprothetik des Hüftgelenks

Der künstliche Ersatz des Hüftgelenks wird vor allem zur Behandlung der Coxarthrose verwendet. Weiterhin auch häufiger bei Hüft dysplasien, progressiv chronischer Polyarthrit is und Oberschenkelhalsfrakturen.

Obgleich diese Operation heutzutage in großer Anzahl durchgeführt wird, muß doch eine klare Abgrenzung der Notwendigkeit vorgenommen werden, da eine Komplikationsrate von ungefähr 7,5% besteht (29).

An Komplikationsmöglichkeiten kommen hauptsächlich Lockerungen der Endoprothese sowie Infektionen im Operationsgebiet in Frage. Eine Unverträglichkeit des verwendeten Prothesematerials ist bisher noch nicht beschrieben worden (6).

Lockerungen haben nach Buchholz (6) vorwiegend mechanische Ursachen. Sie sollen darauf zurückzuführen sein, daß an den Implantationspunkten minimale Bewegungen möglich sind oder ein zu großer Abrieb zwischen Kopf und Pfanne zustande kommt. Ob Abbauvorgänge in der an die Prothese angrenzenden Knochensubstanz induziert werden, ist noch nicht geklärt.

Sehr häufig ist bei Hüftgelenkserkrankungen im umliegenden Knochengewebe eine erhebliche Osteoporose feststellbar. Dies kann nach Jäger (29) eine dauerhafte Verankerung der Prothese fraglich erscheinen lassen. Buchholz (6) dagegen führt an,

daß es zu Implantatlockerungen bei Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose, vor allem bei solchen mit progressiv chronischer Polyarthrit, nicht kommen muß. Ganz im Gegenteil hat er beobachtet, daß durch die verbesserte Belastbarkeit die Osteoporose sich zurückbildete oder wenigstens auf der gleichen Stufe verharrte.

Die Infektion mit anschließender Lockerung der Totalendoprothese ist wohl die schwerwiegendste Komplikation. Dieses Risiko versucht man heute auszuschalten, indem man dem verwendeten Knochenzement Gentamycinsulfat zusetzt. So kann über einen langen Zeitraum ein Infektionsschutz aufrecht erhalten werden, vorausgesetzt, daß die eingeschleppten Keime keine Resistenz gegen Gentamycin besitzen.

Durch den Einsatz dieses Antibiotikums konnte die Infektionsquote erheblich gesenkt werden (6).

Auf Grund der geschilderten Möglichkeiten der Funktionsverschlechterung einer Endoprothese wird diese Operation vorwiegend bei älteren Patienten ausgeführt. Bei diesen besteht ein günstigeres Verhältnis zwischen allgemeiner Lebenserwartung und Haltbarkeit der Prothese. Allerdings wird bei einigen Erkrankungen, wie z.B. bei der progressiv chronischen Polyarthrit, auch schon in jüngeren Jahren ein künstliches Gelenk eingesetzt, da dies oft die einzige Möglichkeit ist, den Patienten vor dem Rollstuhldasein zu bewahren (29).

Der Ersatz eines zerstörten Hüftgelenks durch eine Endoprothese könnte auch für den hämophilen Hämarthros eine Alternative sein. Das erhöhte Blutungsrisiko während und nach der Operation läßt sich durch die Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten weitgehendst vermindern. Die bei den Blutern häufig feststellbare erhebliche Osteoporose kann nicht unbedingt als Kontraindikation gewertet werden, da ja auch beim Hämarthros die Möglichkeit besteht, daß es zu einer Besserung oder einem Stillstand der Osteoporose kommt. Da bisher in Deutschland nur ein hämophiler Patient eine Totalendoprothese implantiert bekam (s. Bericht S. 23), läßt sich auch noch keine stichhaltige Aussage über den ef-

fektiven Langzeiterfolg einer solchen Operation machen.
Der bisherige Verlauf ist aber unbedingt ermutigend.

VII. PROPHYLAXE

Mit den derzeit gebräuchlichen und im Handel befindlichen Mitteln läßt sich eine sichere Dauerprophylaxe noch nicht durchführen. Es kann nur versucht werden, die jeweiligen Gelenkblutungen so rasch es sich ermöglichen läßt und mit der entsprechenden therapeutischen Dosis zum Stillstand zu bringen. Mit den heute vorhandenen Substitutionspräparaten ließen sich grundsätzlich Gelenkblutungen vollkommen verhindern, wenn man die Plasmainfusionen zeitlich so einrichten würde, daß der Blutspiegel an Faktor-VIII beziehungsweise -IX nie unter einen bestimmten Grenzwert fallen würde. Die dadurch erforderlichen riesigen Mengen an Plasma-Präparaten und die entstehenden enormen Kosten verhindern eine solche Behandlung.

Allerdings wird schon in manchen Fällen eine Langzeitbehandlung mit Faktor-VIII- und -IX-Präparaten durchgeführt. In Frage kommen hier besonders Patienten, die weniger als 3% Restaktivität an Antihämphilen Globulin aufweisen und bei denen innerhalb kurzer Zeiträume laufend neue Kniegelenksblutungen auftreten (46). Diese dauernden Blutungsrezidive würden ohne entsprechende Therapie sehr schnell bleibende Defekte im Gelenk hinterlassen. Bei diesen Fällen wird innerhalb eines Langzeitprogramms alle 7 - 10 Tage eine gewisse Menge Antihämphiles Globulin verabreicht, um eine Anhebung des Blutspiegels um 30% zu erreichen. Diese Therapie soll aber wegen der schon beschriebenen Nebenwirkungen der Substitutionsmittel auf 3 - 12 Monate beschränkt werden (46).

Der Abstand von 7 - 10 Tagen zwischen den einzelnen Infusionen erscheint bei der kurzen Halbwertszeit des Antihämphilen Globulins sehr lang. Es hat sich aber herausgestellt, daß nach Faktor-VIII-Substitution länger als erwartet ein Blutspiegel von 2 - 3% gehalten wird, wodurch die Blutungsneigung schon geringer wird. Es kann dadurch eine schwere Hämophilie in eine mittelschwere überführt werden (51).

Wenn dieses Langzeitprogramm aufgenommen wird, kommt es vor allem für Kinder zwischen 5. - 15. (20.) Lebensjahr in Betracht, da sich in dieser Zeit die stärksten Gelenkdeformierungen herausbilden (55).

Bei den hämophilen Patienten ist die Blutungsneigung offensichtlich jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen (53).

Nach Jürgens (32) scheint aber nicht nur eine Herbst-Frühjahr-Abhängigkeit vorhanden zu sein, sondern es besteht scheinbar auch eine Verbindung zu in dieser Zeit auftretenden Infekten. Vor allem nach Abklingen solcher Infektionen traten Blutungen auf. Auf Grund dieser Erhebungen, wird von Jürgens (32) eine prophylaktische Substitutionstherapie bei besonders schweren Fällen befürwortet.

Weiterhin werden als Langzeitprophylaxe der hämophilen Blutungen vasoaktive Hämostatika vorgeschlagen, mit denen Jürgens (32) bei den behandelten Patienten einen gewissen Rückgang der Blutungshäufigkeit erreichen konnte.

Bei der Hämophilie B konnte mit Trasylol kurzzeitig ein normalisierender Effekt auf das Gerinnungssystem ausgeübt werden. Worin die Wirksamkeit des Medikaments besteht, konnte noch nicht geklärt werden. Auf die Hämophilie A hat Trasylol dagegen keine Wirkung (32).

Zur Resorptionsbeschleunigung werden von Jürgens die Medikamente Tanderil und Prednisolon zusammen verabreicht. Bei 104 behandelten Gelenk- und Weichteilblutungen ergaben sich dabei Resorptionszeitverkürzungen von im Mittel 50%. Auf Grund dieser Ergebnisse hält es Jürgens nicht unbedingt für nötig, jegliche Gelenkblutungen mit Plasmapräparaten zu behandeln. Nur in Fällen, wo die obige Therapie keinen Erfolg bringt, wird zusätzlich eine Substitutionsbehandlung begonnen.

Neben dieser medikamentösen Therapie müssen aber auch allgemeine prophylaktische Maßnahmen beachtet werden. Dazu gehört die exakte eingehende Aufklärung der Eltern, nachdem die Blutungsneigung einmal festgestellt wurde. Es sollten ihnen die grundlegenden Tatsachen und die drohenden Folgen dieser

Erkrankung genauestens klar gemacht werden. Eine Unterweisung in der Früherkennung von Gelenkblutungen muß abgeschlossen werden. Die Eltern müssen zu Partnern in der Behandlung des Kindes herangezogen werden. Denn schließlich ist es der Hämophile, der in späteren Jahren die Unterlassungssünden der Kindheit büßen muß. Das Kind lernt selbst allmählich auch, die Grenzen seiner körperlichen Belastbarkeit zu erkennen und durch vermehrte Vorsicht viele Gefahrenquellen auszuschalten. Vor allem beim Spielen mit gesunden Kindern, wird der Hämophile sehr oft verleitet, es diesen gleich zu tun. Hierbei spielt natürlich das Temperament des Kindes eine große Rolle. In dieser Kindheitszeit läßt sich ein gewisses Maß an Blutungsereignissen und dadurch bedingte Bettlägerigkeit einfach nicht vermeiden, aber durch entsprechende Belehrung des Patienten vielleicht auf ein Mindestmaß reduzieren.

VIII. PROGNOSE

Die Lebenszeiterwartung hämophiler Patienten hat sich in den letzten Jahren dank der zur Verfügung stehenden neuen Behandlungsmittel immer mehr verbessert. Für einen Patienten, der bei jeglichen Blutungsereignissen adäquat behandelt werden kann, wird mit einer normalen Lebenszeit gerechnet (12).

Die Lebensprognose in Hinsicht auf die Verkrüppelung des Hämophilen hängt einerseits vom Schweregrad der Erkrankung ab und andererseits von der Intensität der ärztlichen Betreuung, die der Hämophile in seiner Jugend genossen hat. Den Schwerbeschädigtenstatus findet man bei Patienten mit schwerer Hämophilie in etwa 20% der Fälle, ungefähr fünfmal häufiger als bei mittelschwerer Hämophilie, während bei der leichten Hämophilie solche Fälle, wenn überhaupt, erst nach dem 40. Lebensjahr auftreten (55).

Die Gefahr der Verkrüppelung hat sich vor allem für jenen Patientenkreis vermindert, der in der Umgebung eines Hämophilie-Behandlungszentrums wohnhaft ist. Da in letzter Zeit immer mehr Kliniken in die Behandlung der Hämophilen eingeschaltet werden, verbessert sich die Prognose für einen großen Teil der Patienten erheblich. Mit zunehmender Entfernung zum nächsten Zentrum steigt die Gefahr drohender Gelenkdeformierungen an, da bei geringen Blutungen von dem Patienten oft der lange Anfahrweg gescheut wird und bei großen Blutergüssen eine zu lange Zeitspanne bis zum Therapiebeginn vergeht (42).

Diese Behandlungslücke könnte durch das schon geschilderte Heimselbstbehandlungsprogramm ausgefüllt werden. Dadurch wäre eine schnelle Blutstillung gesichert und der Patient könnte dann nach Selbstversorgung immer noch das nächste Behandlungszentrum zur Weiterversorgung aufsuchen.

Eine weitere Möglichkeit für weiter entfernt wohnende Patienten wäre noch, eine enge Zusammenarbeit mit dem Hausarzt anzustreben. Der Patient müßte in diesem Fall

am besten die Substitutionspräparate in seiner Wohnung lagern und bei Auftreten einer Blutung so schnell wie möglich versuchen, den Arzt zu erreichen. Schwieriger dürfte die Situation aber auch dann wieder werden, wenn der Arzt nicht anzutreffen ist oder die Blutung in der Nacht beginnt.

An dieser Stelle sollen auch die hauptsächlich in Frankreich vorhandenen Hämophilie-Internate nicht unerwähnt bleiben. Nicht nur die Lebensprognose des Hämophilen, sondern auch die soziale Prognose durch bessere Schulausbildung, wird durch diese Einrichtungen positiv beeinflusst. Die Kinder werden in diesen Internaten auch bei Bettlägerigkeit weiter unterrichtet, wodurch gewährleistet ist, daß bei entsprechender Begabung das Abitur abgelegt werden kann. Durch die in diesen Häusern durchgeführte Plasmatherapie und orthopädische Behandlung, haben die Hämophilen auch die Möglichkeit, ihre Kindheitsjahre ohne größere Gelenkdeformierungen zu überstehen (55). Auf Grund der Bemühungen der "Deutschen Hämophiliegesellschaft" kam 1971 ein Notfallkoffer auf den Markt, der auf die speziellen Bedürfnisse der Hämophilen ausgerichtet ist. Darin kann eine gewisse Anzahl gekühlter Substitutionspräparate mitgeführt werden, damit der Hämophile auch auf Reisen ausreichend behandelt werden kann. Vor allem bei Unfällen mit dem Auto oder ähnlichem kann ohne große Verzögerung die Behandlung aufgenommen werden.

Zusätzliche Sicherheit bei Notfällen verleiht dem Hämophilen auch die kürzlich eingeführte Erkennungsplakette, die um den Hals getragen wird und auf der, neben Namen und Anschrift des Patienten, die Art der Hämophilie, der Restgehalt des jeweiligen Faktors, die Blutgruppe sowie die Adresse des Behandlungszentrums vermerkt ist.

Zusammenfassend kann man wohl feststellen, daß sich die Prognose der Hämophilen auf Grund der mannigfaltigen Bemühungen der letzten Jahre entscheidend gebessert hat.

IX. DISKUSSION

Die Hämophilie wird aus heutiger Sicht auch weiterhin ein großes Problem für Therapeuten und betroffene Patienten darstellen. Selbst wenn man die theoretische Möglichkeit ins Auge fassen würde, daß Hämophile keinerlei Nachkommenschaft hätten, würde diese Krankheit durch die erhebliche Rate an Neumutationen nie aussterben.

In der Frage der Nachkommenschaft ergeben sich in der Ehe eines Bluters mit einer gesunden Frau praktisch wenig Probleme, da ja die Kinder, mit Ausnahme minimaler Blutungsereignisse bei den Töchtern, gesund sind. Schwerwiegende Konfliktsituationen können sich aber bei wahrscheinlichen und sicheren Konduktorinnen ergeben. In einem solchen Fall müßte doch überlegt werden, ob nicht mit den heutigen Möglichkeiten der Empfängnisverhütung die Geburt eines hämophilen Sohnes verhindert wird.

Auf Grund welcher Vorgänge der Gerinnungsdefekt bei der Hämophilie A und B zustande kommt, konnte bis heute nicht geklärt werden. Es besteht allerdings kein Zweifel mehr darüber, daß die fehlende Faktor VIII- beziehungsweise IX-Aktivität die Hauptursache des Blutstillungsdefektes bei dieser Krankheit ist. In dieser Hinsicht läßt sich letztlich auch der ausgezeichnete Erfolg der Substitutionstherapie erklären (77).

Die auf Grund vermehrter Blutungsneigung gestellte Diagnose einer Hämophilie bedarf unbedingter differentialdiagnostischer Abgrenzung gegenüber den hämophilieähnlichen hämorrhagischen Diathese, wie das von Willebrand-Jürgens-Syndrom, die Hemmkörperhämophilie und die Parahämophilie. Eine relativ einfache und schnelle Unterscheidung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms von der Hämophilie gelingt durch Bestimmung der Blutungszeit. Diese ist bei der Hämophilie normal, während sie bei der anderen Erkrankung verlängert ist.

Die Parahämophilie, der angeborene Mangel an Faktor V, kann durch den pathologischen Quickwert von der Hämophi-

lie unterschieden werden (35).

Die Abklärung einer Hemmkörperhämophilie gelingt durch die Bestimmung der Recalcifikationszeit im Mischversuch mit Normalplasma. Durch anschließende serologische Untersuchungen kann herausgefunden werden, ob ein Antikörper gegen Faktor VIII oder Faktor IX besteht (35).

Die Diagnose einer Hämophilie läßt sich theoretisch schon am ersten Lebenstag stellen. Bis zur Erreichung der Pubertät ist sie bei den schweren und mittelschweren Formen sicher bekannt, denn nur bei diesen beiden Schweregraden entwickelt sich das geschilderte typische Krankheitsbild. Für den behandelnden Arzt wie natürlich auch für den Patienten ist die Zuordnung zu einem der Schweregrade von großer Bedeutung, da bekanntlich vor allem bei einer Restaktivität des Antihämophilen Globulins unter 1% die ausgeprägten Gelenkdeformierungen auftreten.

Die Klärung der Frage, ob physikalische oder chemische Faktoren den Anstoß zu den pathologischen Veränderungen im Kniegelenk des Hämophilen geben, ist sehr schwierig.

Einerseits kann man sich vorstellen, daß die durch den Druck des Blutergusses bedingte Hypoxämie eine mangelhafte Versorgung der Gelenksinnenteile nach sich zieht. Zusätzlich kann in einem späterem Stadium das Sistieren der Synoviaproduktion durch bindegewebige Veränderungen und Vernarbungen der Gelenkkapsel mitverantwortlich gemacht werden.

Andererseits wäre denkbar, daß durch Zusammenwirken der aus den Leukocyten freigesetzten Proteasen und dem aktivierten Plasminsystem ein zerstörender Effekt auf den Gelenkknorpel ausgeübt wird.

Die geschilderten Untersuchungsergebnisse und diese Überlegungen lassen vermuten, daß bei der Entstehung des hämophilen Hämarthros Stoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Unterstützend dürften in dieser Hinsicht die ungünstigen Gerinnungsverhältnisse der Gelenksinnenflächen wirken.

In der Behandlung frischer Kniegelenksblutungen so-

wie der Folgezustände hat sich während der letzten Jahre in den verschiedenen Behandlungszentren eine gemeinsame Linie herauskristallisiert. Allein in der Frage der Gelenkpunktion werden verschiedene Meinungen vertreten. Vor allem aber bei den orthopädischen Rehabilitationsmaßnahmen konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden.

Zur Beurteilung der Frage, ob sich ein neuerer Therapieversuch wie die Synovektomie als Präventivmaßnahme einer hämophilen Arthropathie bewährt, müßten die Patienten noch über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, um feststellen zu können, ob auch nach dieser Periode keine neuen Gelenksblutungen entstanden sind.

Grundsätzlich eröffnen die Ergebnisse von Storti (71) aber eine neue interessante Möglichkeit für den Hämophilen.

Das Selbstbehandlungsprogramm Hämophiler, vergleichbar mit der Selbstversorgung von Diabetikern oder chronisch nierenkranken Patienten, scheint nach den vorliegenden Berichten günstige Auswirkungen auf die Häufigkeit und Dauer der Blutungen zu haben.

Natürlich muß bei dieser Methode wie auch bei der Behandlung in einem Hämophiliezentrum damit gerechnet werden, daß ein gewisser Prozentsatz der Patienten oder der Eltern durch nachlässiges Verhalten oder fehlende Einsicht den Therapieerfolg gefährden.

Das Heimselbstbehandlungsprogramm wird derzeit auch als günstige Alternative zu den Internaten für Hämophile angesehen. Es werden Überlegungen angestellt, ob die Kinder nicht in eine gewisse Isolierung geraten, die ihnen im Erwachsenenalter die Eingliederung in die Gesellschaft erschwert. Durch die Selbstversorgung könnten die Bluter in ihrer gewohnten Umgebung, d.h. im Kreis ihrer Familie, bleiben und mit gesunden Kindern aufwachsen.

Eine dauerhafte Prophylaxe der hämophilen Blutungen ist derzeit, wie geschildert, nur kurzfristig möglich. Es ist deshalb aber um so wichtiger, durch frühzeitige Behandlung beginnender Blutungen wenigstens den Spätveränderungen die-

ser Erkrankung vorzubeugen.

Allerdings besteht heute eine Chance, diesen Spätveränderungen, besonders der Hüfte, durch Implantation einer Endoprothese zu begegnen.

X. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen Überblick über die Geschichte der Hämophilie wird näher auf das Problem der Vererbung eingegangen.

Im nächsten Abschnitt werden die Unterschiede der Hämophilie A und B aufgezeigt sowohl in Bezug auf die Häufigkeit als auch auf die Ausprägung des Krankheitsbildes.

Welcher Art der Gerinnungsdefekt bei der Hämophilie ist, wird an Hand von drei im Augenblick diskutierten Theorien besprochen.

Die bei der Hämophilie durch das Fehlen der Faktoren VIII und IX hervorgerufenen Blutgerinnungsstörungen und die daraus resultierenden pathologischen Blutuntersuchungsergebnisse sind Inhalt des Abschnittes über die Blutgerinnung.

An Hand des prozentualen Mangels der Faktoren wird eine Einteilung der Hämophilie in drei Schweregrade vorgenommen. Zum Abschluß dieses Kapitels folgt eine Erörterung des hämophilieähnlichen von Willebrand-Jürgens-Syndroms sowie der durch Antikörper bedingten Hemmkörperhämophilie.

Im nächsten Kapitel werden die jeweiligen Blutungslokalisationen den Altersstufen der Hämophilen aufgezeigt und die Entwicklung der Blutungssymptomatik des Kniegelenkes besprochen. Darauf werden noch zwei ungeklärte Symptome der Hämophilie, die Haemarthralgie und die Aura haemarthrotica, angeschnitten.

Anschließend wird über die chirurgische Versorgung eines hämophilen Hüftgelenks durch eine Endoprothese berichtet. Es folgt ein Eigenbericht des Verfassers über den Krankheitsverlauf der Hämophilie A von seiner Kindheit bis zum heutigen Tage.

Der nächste Teil beschäftigt sich mit der genauen Darstellung der Klinik des Haemarthros und den neueren pathologischen und röntgenologischen Ergebnissen. Es wird in diesem Rahmen auch auf die biochemischen Veränderungen eingegangen, die sich in dem Kniegelenk eines Hämophilen feststellen las-

sen.

Im Therapieteil werden die derzeit gebräuchlichen und erhältlichen Substitutionsmittel sowie die medikamentöse Zusatztherapie ausgiebig besprochen. Weiterhin wird die konservative orthopädische Behandlung mit Schienen und Gipsverbänden bei frischen Gelenksblutungen sowie bei Folgezuständen dargestellt.

Auf neuere Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie, wie die Synovektomie, das Heimselbstbehandlungsprogramm oder das Problem der Milztransplantationen, wird genauer eingegangen.

Die abschließenden Kapitel beschäftigen sich vor allem mit dem Problem der Dauerprophylaxe mit Substitutionspräparaten und geben einen Überblick über die verschiedenen Maßnahmen, die zu der erheblich günstigen Prognose der Hämophilie beigetragen haben.

XI. LITERATUR

- 1) Aggeler, P.M. Plasma thromboplastin component
 White, S.G. (P.T.C.) deficiency. A new disease resembling haemophilia.
 Glendening, M.B. Proc.Soc.Exp.Biol. 79 (1952), 692
 Page, E.W.
 Leake, T.
 Bates, G.

- 2) Biggs, R. Christmas disease, a condition
 Douglas, A.S. previously mistaken for haemophilia
 Mac Farlane, R.G. Brit.Med.J. 2 (1952), 1378
 Dacie, J.V.
 Pitney, W.R.
 Merskey, C.
 O'Brien, J.R.

- 3) Bläker, F. Entwicklung von Hemmkörpern nach
 Fischer, K. langfristiger Substitution von
 Landbeck, G. humanem Antihämophilen Globulin
 bei schwerer Hämophilie A.
 Klin.Wschr. 45 (1967), 630

- 4) Brackmann, H. Erste Erfahrungen in der Ausbildung
 Egli, H. Hämophiler in der Selbstbehandlung
 Hämophilie-Blätter 4 (1971), 29

- 5) Breddin, K. Über die Zusatztherapie der Hämophilie mit Vitaminen, EACA, AMCHA, PAMBA und Erdnußextrakten in:
 Thies, H.A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
 F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York)

- 6) Buchholz, H.W. Indikation von Gelenkserersatzope-
rationen
Ärztliche Praxis 26. Jahrgang
Nr. 8 S. 265 - 272

- 7) Buchner, H. Das Blutergelenk und seine Be-
handlung
Enke 1965 (Stuttgart)

- 8) Chiari, H. Die blutigen Gelenkerkrankungen
Handbuch der speziellen pathologi-
schen Anatomie und Histologie.
Bd. 9/2. Teil, Henke und Lubaresch
Berlin 1934

- 9) De Palma, A.F. Hemophilic Arthropathy
Clin.Orthop. 52 (1967), 145

- 10) Deutsch, E. Die Hemmkörperhämophilie
Springer, Wien 1950

- 11) Egli, H. Transfusionstherapie der Hämö-
philie A und B
Bibl.haemat. 27 (1967), 204

- 12) Egli, H. Hämophile behandeln sich selbst
Med.Tribune 36, 6.Jg. (1971), 14

- 13) Eylau, O. Zur Pathogenese und causalen Be-
handlung der Kniegelenksarthrosen
Med.Klinik 53 (1960), 2367

- 14) Fischer, M. Blutgerinnungsstörungen
Deutsch, E. Wien.Klin.Wschr. 80 (1968), 133

- 15) Fischer, M. Die Blutererkrankung
Wien.Med.Wschr. 6 (1968), 110

- 16) Fischer, K. Nebenwirkungen der Substitutions-
therapie in: Thies, H.A., G.Land-
beck: "Hämophilie". XI. Hamburger
Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York)

- 17) Fonio, A. Das Blutergelenk mit besonderer
Berücksichtigung der Berner Bluter
Arch.f.klin.Chir.Bd. 1 (1938), 191

- 18) Franklin, F.J. Trends in the treatment of hemophi-
lia: patient-administered clotting
factor programm
6th Congress of World Federation
of Haemophilia, Baden/Österreich
1970
Schattauer Verlag 1971 (Stuttgart -
New York), 467

- 19) Freund, E. Die Gelenkserkrankung der Bluter
Virchow's Arch.path.Ana 256 (1925),
158

- 20) Göbel, K. Möglichkeiten der Selbstbehandlung
 Schulze, R.D. von Hämophilen
 Dtsch.Med.Wschr.97 (1972), 1376

- 21) Goedeke, L. Quantitative Bestimmungen des Anti-
hämophilen Globulins A bei weibli-
chen Angehörigen von Hämophilie-A-
Familien
Diss. Hamburg 1962

- 22) Goossens, N. Diskussionsbeitrag in: Thies, H.A. G. Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York)
- 23) Greiling, H. Biochemische Probleme des degenerativen Rheumatismus - Symposium über degenerative Gelenkerkrankungen
Luitpold 1965, 45 - 61
- 24) Harms, D. Milztransplantationen bei Hämophilie A ?
Hämophilie-Blätter 3/4 (1970), 11
- 25) Hecht, E. Hämophilie, Mangelzustand oder Überschuß eines Hemmkörpers?
Klin.Wschr. 44 (1966), 797
- 26) Hecht, E. Diskussionsbeitrag in: Thies, H.A. G. Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York)
- 27) Hopff, F. Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen
Diss. Würzburg 1828
(zit. nach Müller-Berghaus, 57)
- 28) Hubenstorf, H. Die Gelenkkomplikationen der Hämophilie und ihre orthopädische Behandlung
Wiener Klin.Wschr. 8 (1968), 139

- 29) Jäger, M. "Komplikationsmöglichkeiten nicht unterschätzen"
Endoprothetik der Hüfte
Ärztliche Praxis 25. Jahrgang
Nr. 83, S. 3665

- 30) Jordan, H.H. Hemophilic Arthropathies
C.C. Thomas, Springfield 1958

- 31) Jürgens, J. Diskussionsbeitrag in: Thies, H.A.,
G. Landbeck: "Hämophilie". XI. Ham-
burger Symposium über Blutgerin-
nung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York)

- 32) Jürgens, J. Prophylaxe hämophiler Blutungen
in: "Hämophilie". IX. Hamburger
Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York), 227

- 33) Kauffmann u. Lehrbuch der speziellen pathologi-
Staemmler schen Anatomie
2. Bd., 4. Teil, 7. Lieferung 1962

- 34) König, F. Die Gelenkerkrankung der Bluter
mit besonderer Berücksichtigung
der Diagnose.
Volkmanns Sammlung Klin. Vorträge
36 (1892), 1233
(zit. nach Hubenstorf, 28)

- 35) Krause, W. Die Hämophilie
Lasch, H.G. Med. Klin. 64 (1969), 367

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 36) | Kurme, A.
Otte, P.
Landbeck, G. | Therapie der Folgezustände rezidivierender Gelenkblutungen in:
Thies, H.A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 117 |
| 37) | Lack, C.H.
Rogers, H.J. | Action of plasmin on cartilage
Nature (Lond.) 182 (1958), 948 |
| 38) | Landbeck, G. | Häufigkeit und Schweregrade der Hämophilie - Entwicklung der Blutungssymptomatik in: Thies, H.A., G. Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 27 |
| 39) | Landbeck, G. | Hämophilie-Blätter 2 (1967), 2-11 |
| 40) | Landbeck, G. | Hämophilie-Blätter 3 (1967), 2- 9 |
| 41) | Landbeck, G. | Hämophilie-Blätter 1 (1970), 2- 6 |
| 42) | Landbeck, G.
Kurme, A. | Gelenkblutungen
Hämophilie-Blätter 3 (1971), 2-17 |
| 43) | Landbeck, G.
Kurme, A. | Die hämophile Kniegelenksarthropathie
Mschr.Kinderheilk. 118 (1970), 29 |
| 44) | Landbeck, G.
Kurme, A. | Regeln und Richtlinien zur Therapie der Hämophilie
Fortschr.Med. 14 (1972), 542 |
| 45) | Landbeck, G. | Hämophilie-Blätter 2 (1968), 2-10 |

- 46) Landbeck, G. Aspekte der modernen Hämophilie-
Kurme, A. Behandlung
Hämophilie-Blätter 1 + 2 (1971),
13 - 26

- 47) Lechler, E. Therapie frischer Gelenksblutun-
gen in: Thies, H.A., G.Landbeck:
"Hämophilie". XI. Hamburger Sym-
posium über Blutgerinnung 1968.
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York), 109

- 48) Lechler, K. Hemmkörperhämophilie in: Thies,
H.A., G.Landbeck: "Hämophilie".
XI. Hamburger Symposium über
Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York)

- 49) Löscher, T. Zur Symptomatologie und Soziolo-
gie der Hämophilen
Diss. München 1967

- 50) Marx, R. Über die hämophilieähnlichen Blu-
tungsdiathesen vom Typ von Wille-
brand-Jürgens
Hämophilie-Blätter 3/4 (1970),
2-10

- 51) Marx, R. Diskussionsbeitrag in: Thies, H.A.,
G. Landbeck: "Hämophilie". XI.
Hamburger Symposium über Blutge-
rinnung 1968
F.K.Schattauer 1969 (Stuttgart -
New York)

- 52) Marx, R. Über Hämophilien und Pseudohämo-
philien
Münch.Med.Wschr.101 (1959), 881

- 53) Marx, R. Tagungsbericht vom 17. Deutschen Kongreß für Ärztliche Fortbildung vom 15. - 19.5.1968 Berlin Med.Klinik 63 (1968), 1943
- 54) Marx, R. Topohämostaseologische Studien
Alebouyeh, M. zur Pathogenese der Arthrosis hämophilica
Proc. 10th Congr.europ.Soc.Haemat., Strasbourg 1965
part. II, pp 1042 - 1045
S. Karger, Basel 1967
- 55) Marx, R. Prognose der Hämophilien und soziale Probleme in: Thies, H. A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI.Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K.Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 241
- 56) Marx, R. Schmerzstillende und entzündungs-
Murr, H. hemmende Behandlung Hämophiler.
2. Europ.Tag.d. WFH in Heidelberg 1973 in Hämophilie-Blätter 2/73
- 57) Müller-Bergaus, G. Zur Pathophysiologie der Hämophilie A
Dtsch.Med.Wschr. 44 (1971), 1723
- 58) Otto, J.C. An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families
Med. Repository 6 (1802-1803), 1
(zit. nach Buchner, 7)

- 66) Schettler, G. Innere Medizin, Band II
G. Thieme, Stuttgart 1970
- 67) Schloessmann, H. Die Hämophilie
Enke, Stuttgart 1930
- 68) Schmitz, J.E.W. Konservative orthopädische Be-
Süssenbach, F. handlungsprinzipien bei Hämophilie
Med.Klin. 66 (1971), 1209
- 69) Schmutzler, R. Substitutionstherapie der Hämophilie B in: Thies, H.A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K. Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 57
- 70) Steiner, K. Über die Hämophilie und die Blutergelenke
Diss. Würzburg 1918
- 71) Storti, E. Synovectomy, a New Approach to
Traldi, A. Haemophilic Arthropathy
Tosatti, E. Acta haemat. 41 (1969), 193
Davoli, P.G.
- 72) Straub, P.W. Therapie der Hämophilie
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969), 1885
- 73) Trueta, J. The orthopedic management of patient with haemophilia and Christmas disease in: Biggs, R., R.G. MacFarlane: Treatment of Haemophilia and other Coagulation Disorders
Oxford: Blackwell Sci.Publ. 1966
(zit. nach Landbeck, 41)

- 74) Voss, D. Diskussionsbeitrag in: Thies, H.A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI.Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K.Schattauer 1969 (Stuttgart - New York)
- 75) Voss, D. Substitutionstherapie bei Hämophilie A in: Thies, H.A., G.Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K.Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 57
- 76) Wessinghage, D. Synovektomie bei chronischer Polyarthrititis
Med.Tribune 36 (1971), 17
- 77) Winckelmann, G. Der Gerinnungsdefekt der Hämophilie A und B in: Thies, H.A., G. Landbeck: "Hämophilie". XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1968
F.K.Schattauer 1969 (Stuttgart - New York), 7

Lebenslauf

Als zweites Kind der Eltern Wilhelm und Ursula Howe wurde ich am 6.9.1944 in Oslo geboren. Kurz nach meiner Geburt zogen meine Eltern nach Berlin-Köpenick um.

1950 - 54 Besuch der Volksschule in Ostberlin

1954 Umzug nach Stuttgart. Wiederholung der
4. Klasse Grundschule

1956 Aufnahme in das Johannes-Kepler-Gymnasium
in Stuttgart

März 1966 Abitur abgelegt

April 1966 Zulassung zum Medizinstudium an der
Universität München

April 1967 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

April 1969 Ärztliche Vorprüfung

Juni 1972 Staatsexamen

Vom 2.2.73 - 31.12.73 Medizinalassistentenzeit am Kreis-
krankenhaus München-Pasing.

Vom 1.1.74 bis 31.12.74 im Rahmen der Facharztausbildung
für Laboratoriumsdiagnostik ein Jahr Serologie an der
Blutbank Rasch.

